



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA**

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

***Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva***

***Divisione di Ginecologia e Ostetricia "P. Fioretti"***

***Direttore: Prof: A.R. Genazzani***

***Tesi di laurea:***

***La recidiva linfonodale nel carcinoma ovarico:  
problematiche terapeutiche e fattori prognostici***

**Candidato:**

**Serena Pucci**

**Relatore:**

**Chiar.mo Prof. Angiolo Gadducci**

**ANNO ACCADEMICO 2008-2009**

## INDICE

1. Riassunto	pag. 3
2. Introduzione	pag. 6
2.1 Epidemiologia	pag. 6
2.2 Fattori predisponenti e fattori protettivi	pag. 7
2.3 Storia naturale	pag. 11
2.3.1 patogenesi	pag. 11
2.3.2 istopatologia	pag. 11
2.3.3 clinica	pag. 13
2.3.4 diagnosi	pag. 14
2.3.5 vie di diffusione	pag. 19
2.4 Trattamento dei tumori epiteliali dell' ovaio	pag. 20
2.4.1 trattamento chirurgico	pag. 20
2.4.2 trattamento post-operatorio	pag. 23
2.4.3 trattamento palliativo	pag. 34
2.5 Prognosi	pag. 35
3. Obiettivo della tesi	pag. 37
4. Materiali e metodi	pag. 38
5. Risultati	pag. 40
6. Discussione e conclusioni	pag. 43
7. Bibliografia	pag. 49
8. Appendice	pag.71

## **1. Riassunto**

Il carcinoma ovarico rappresenta nella popolazione femminile la quinta causa di morte per malattia neoplastica e la prima per patologia ginecologica oncologica nei paesi industrializzati. Il trattamento standard del carcinoma ovarico è rappresentato dalla chirurgia seguita da una chemioterapia a base di platino e taxolo. Lo stadio rappresenta il principale fattore prognostico. Secondo i dati dell' Annual Report n°26, la sopravvivenza a cinque anni è dell' 89.6% nello stadio Ia e decresce progressivamente sino al 32.5% nello stadio IIIC. Il tumore epiteliale dell' ovaio recidiva nel 17–35% delle pazienti in stadio iniziale dopo un intervallo mediano di 11–29 mesi e nel 30-75% delle pazienti con malattia in stadio avanzato in risposta completa dopo chemioterapia di prima linea, dopo un intervallo mediano di 18-32 mesi.

La maggior parte delle recidive coinvolge la pelvi e l' addome, mentre metastasi retroperitoneali isolate sono rare. Le metastasi linfonodali si verificano nel 15-37% delle pazienti con tumore epiteliale dell' ovaio recidivante ma rappresentano l' unica sede di recidiva nel 3-20% dei casi. I linfonodi più comunemente coinvolti sono quelli lombo-aortici.

Scopo della tesi è stato quello di analizzare l' outcome clinico delle pazienti con tumore epiteliale dell' ovaio che hanno sviluppato una recidiva linfonodale apparentemente isolata dopo trattamento primario.

Sono state revisionate le cartelle cliniche, compresi i dati chirurgici e anatomo-patologici, di 69 pazienti con carcinoma dell' ovaio in risposta clinica o patologica completa al termine della terapia primaria e che hanno successivamente sviluppato

una recidiva linfonodale apparentemente isolata, diagnosticata con l'esame obiettivo o con una tecnica di diagnostica per immagine.

La sopravvivenza dopo la recidiva e la sopravvivenza globale sono state correlate con alcune caratteristiche anatomo-cliniche.

L'età mediana era 58 anni, lo stadio FIGO era III-IV in 52 pazienti (75%), il grado istologico era scarsamente differenziato (G3) in 54 (78%), la malattia residua dopo la chirurgia primaria era >1cm in 36 (52%) e il trattamento alla recidiva è stato la chemioterapia da sola in 44 (64%), l'associazione di chirurgia e chemioterapia in 22 (32%), chirurgia da sola in una, la chirurgia seguita da radioterapia in una e da radioterapia esclusiva il un'altra ancora.

La sopravvivenza dopo la recidiva era significativamente correlata al tipo di trattamento (chemioterapia da sola versus chirurgia + chemioterapia, mediana: 20.8 mesi versus non raggiunta,  $p=0.0002$ ), e all'età della paziente ( $> 58$  versus  $\leq 58$ anni, mediana: 26.8 versus 44 mesi  $p= 0.02$ ). La sopravvivenza globale era significativamente correlata al tipo di trattamento (chemioterapia da sola versus chirurgia + chemioterapia, mediana: 45.4 versus non raggiunta,  $p= 0.0001$ ), all'età della paziente ( $> 58$  versus  $\leq 58$ anni, mediana: 45.4 versus 62.9 mesi  $p= 0.03$ ) e al tempo alla recidiva ( $\leq 12$  mesi versus  $> 12$  mesi, mediana: 45.4 mesi versus 66.9 mesi,  $p= 0.01$ ).

L'analisi multivariata ha dimostrato che il trattamento alla recidiva era la più importante variabile prognostica indipendente sia per la sopravvivenza dopo la recidiva che per la sopravvivenza globale ( $p= 0.0002$ ). Le pazienti sottoposte a chirurgia + chemioterapia avevano una riduzione del 72% del rischio di morte dopo la

recidiva e una riduzione del 76% del rischio di morte dalla diagnosi iniziale.

In conclusione, quando fattibile, una chirurgia citoriduttiva secondaria nella recidiva linfonodale apparentemente isolata si associa ad un outcome clinico favorevole.

## **2. Introduzione**

### **2.1 Epidemiologia**

I tumori dell'ovaio comprendono una gamma estremamente eterogenea di neoplasie diverse per istogenesi, storia naturale e prognosi: i tumori epiteliali detti carcinomi, i tumori germinali e i tumori dello stroma-cordoni sessuali. I carcinomi che costituiscono il 90% dei tumori ovarici maligni rappresentano per incidenza la quarta neoplasia nella donna <sup>(1)</sup>.

L'incidenza più elevata è riportata nell' Europa Occidentale e nel Nord-America (incidenza 10:10.000), e la minore in Asia, Africa e America Latina (incidenza 3-4:100.000) <sup>(2)</sup>. Infatti, ogni anno vengono diagnosticati negli Stati Uniti circa 26.000 nuovi casi di carcinoma ovarico e circa 6.000 in Gran Bretagna. In Italia la sua incidenza si attesta sui 13,5 nuovi casi su 100.000 donne l'anno <sup>(3-6)</sup>.

Il carcinoma ovarico rappresenta nella popolazione femminile la quinta causa di morte per malattia neoplastica e la prima per patologia ginecologica oncologica nei paesi industrializzati <sup>(7)</sup>. Nel 2000 tale patologia è stata la causa di circa 114.000 decessi in tutto il mondo.

Una prognosi così sfavorevole è legata alla malignità intrinseca della neoplasia stessa, all'assenza di sintomi e segni specifici tali da consentire una diagnosi precoce, e alla mancanza di valide metodiche di screening di massa, cosicché circa il 70% dei casi viene diagnosticato in stadio avanzato di malattia.

Il picco di incidenza della neoplasia è in età peri-postmenopausale. Secondo i dati dell' Annual Report n. 26 della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia

[FIGO], 585 (9.9%) avevano meno di 40 anni, 2696 (45.8%) avevano età compresa tra 40 e 59 anni, 2374 (40.3)% tra 60 e 79 anni e 236 (4.4%) avevano più di 80 anni (tabella 1) <sup>(8)</sup>.

## **2.2 Fattori predisponenti e fattori protettivi**

### **- Fattori endocrini:**

Il rischio di carcinoma ovarico correla direttamente con l'età ovulatoria della donna, quindi la nulliparità, la menopausa tardiva e il menarca precoce rappresentano fattori di rischio in quanto sono condizioni in cui si verificano numerosi traumatismi sull'epitelio di superficie.

Pertanto la gravidanza e l'uso di contraccettivi orali, riducendo il numero di eventi ovulatori e di cisti inclusionali esercitano un effetto protettivo sulla carcinogenesi ovarica <sup>(9)</sup>.

Un update di recente pubblicazione ha riportato che la protezione da parte dei contraccettivi orali aumenta del 5% per ogni anno di utilizzo sino ad una protezione superiore al 50% per una durata di assunzione superiore a 10 anni <sup>(10)</sup>. In particolare l'uso protratto della pillola per tre o più anni riduce del 30-50% il rischio di questa neoplasia <sup>(11)</sup> e l'effetto protettivo sembra essere maggiore per le pillole che contengono progestinici ad alta potenza <sup>(12)</sup>.

Studi sulla scimmia hanno dimostrato che la componente progestinica della pillola ha un effetto apoptotico sull'epitelio ovarico, che è mediato da una modulazione dell'espressione delle isoforme del transforming growth factor- $\beta$  <sup>(13)</sup>. Pertanto, l'effetto protettivo della pillola, così come quello della gravidanza, può essere dovuto

oltre che all' inibizione dei processi ovulatori, anche all'induzione dell'apoptosi dell'epitelio ovarico mediata dai progestinici <sup>(14)</sup>. L'epitelio ovarico normale è ricco in recettori del progesterone ed un difetto di questi recettori potrebbe facilitare la carcinogenesi ovarica <sup>(3)</sup>. Considerando che il carcinoma dell'ovaio aumenta di incidenza in donne di età superiore ai 45 anni ed ha il picco massimo 10 anni dopo la menopausa, è stato suggerito che le gonadotropine possono rappresentare un fattore di rischio <sup>(15, 16)</sup>. Il ruolo eziopatogenetico delle gonadotropine è supportato da alcuni case-report in cui sono stati descritti casi di carcinoma ovarico dopo trattamento con clomifene citrato o gonadotropine <sup>(16, 17)</sup>. In uno studio italiano caso-controllo, che comprendeva 1031 donne con carcinoma ovarico e 2.411 controlli, il rischio relativo [RR] per il tumore ovarico fra le donne che avevano utilizzato farmaci per la fertilità era 1.3 (intervallo di confidenza del 95% [IC 95%] 0.7-2.5) <sup>(18)</sup>. Analizzando i dati di 8 studi caso-controllo su donne sottoposte a terapia con farmaci induttori dell'ovulazione, Ness e coll. <sup>(19)</sup> hanno trovato che tra le donne nullipare che avevano ottenuto una gravidanza dopo più di 5 anni, il rischio di questa neoplasia aumentava di circa 2.67 volte (95% Intervallo di confidenza [95% IC]: 1.91-3.74) rispetto a quelle che avevano atteso per un tempo inferiore ad un anno.

I dati presenti in letteratura circa la relazione tra assunzione di terapia ormonale sostitutiva e rischio di carcinoma ovarico sono contrastanti <sup>(20)</sup>. Il documento conclusivo dell' International Menopause Society Expert Workshop del 2001 ha riportato che la maggior parte degli studi sembrano escludere un' associazione tra carcinoma ovarico e terapia ormonale sostitutiva <sup>(21)</sup>.



#### - Fattori ambientali:

il carcinoma ovarico ha maggiore incidenza nei paesi industrializzati e questo sembra essere correlato con lo stile di vita tipico di questi paesi infatti, benché siano pochi, i dati in letteratura in proposito, indicano come fattori di rischio una dieta ricca in grassi animali, povera di pesce e vegetali. Non è stata dimostrata alcuna evidente correlazione tra il consumo di

alcol, il fumo e l'attività fisica e lo sviluppo di questa neoplasia <sup>(22)</sup>

#### - Fattori genetico-familiari

Benché il carcinoma ovarico si presenti per lo più come patologia sporadica (90-95%), sono stati osservati casi con una più forte componente familiare. Infatti il rischio di sviluppare un carcinoma dell'ovaio per i soggetti che hanno un parente di primo grado affetto (madre o sorella) è del 5%, del 7% per le donne che hanno due o più parenti di primo grado che hanno presentato patologia maligna dell'ovaio, rispetto alla popolazione generale femminile senza parenti affetti in cui è invece dell'1.4% <sup>(23)</sup>. L'epidemiologia genetica di questo tumore è stata profondamente modificata dalla scoperta dei geni oncosoppressori BRCA<sub>1</sub> e BRCA<sub>2</sub> (s. familiare del carcinoma della mammella e dell'ovaio). I soggetti portatori di queste mutazioni hanno un più elevato rischio di sviluppare il carcinoma dell'ovaio, che è diverso a seconda del gene implicato, e un rischio aumentato di sviluppare anche altre neoplasie. Donne con mutazioni del gene BRCA<sub>1</sub> hanno nell'arco della loro vita un rischio del 85-90% di sviluppare un carcinoma della mammella e del 50% di sviluppare un carcinoma dell'ovaio <sup>(24)</sup>, mentre in quelle donne che presentano mutazioni del gene BRCA<sub>2</sub> il rischio

di sviluppare un carcinoma dell'ovaio è del 20-30% <sup>(23)</sup>. Più raramente il carcinoma ovarico è dovuto a mutazioni germ-line dei geni del mismatch repair (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 e MSH6/GTBP-sn di Linch 2) <sup>(25)</sup> o a mutazioni del gene p53 <sup>(26)</sup>. Nella s. di Linch 2, i soggetti affetti hanno un rischio maggiore di sviluppare carcinoma del colon non associato a poliposi, carcinoma della mammella, dell' ovaio, dell' endometrio e dello stomaco <sup>(25)</sup> , mentre nella s. di Li-Fraumeni oltre che di carcinoma ovarico c'è un maggior rischio di sviluppare carcinomi della mammella, del corticosurrene, sarcomi, leucemie, tumori cerebrali.

Nelle forme a componente genetica, l' età di presentazione della neoplasia è anticipata rispetto a quella degli stessi tumori sporadici e sembra che le neoplasie ovariche nelle pazienti portatrici di mutazioni di BRCA 1 si presentino più frequentemente in stadio avanzato alla diagnosi e di grading superiore, anche se gli studi non dimostrano una differenza in termini di sopravvivenza nelle pazienti BRCA 1 positive rispetto a quelle con carcinoma sporadico allo stesso stadio alla diagnosi <sup>(27)</sup>. Per queste pazienti sono stati proposti vari interventi di prevenzione del carcinoma ovarico che vanno dalla sorveglianza clinica, con controlli semestrali a partire dai 30 anni d' età (esame pelvico vaginale e rettale, ecografia TV/pelvica e dosaggio del CA 125), alla farmacoprevenzione con contraccettivi orali che diminuiscono il numero delle ovulazioni, con inibitori della funzione ipofisaria che sopprimono i livelli di gonadotropine ipofisarie (FSH e LH) e con la fenretinide fino ad interventi molto più invasivi come l' ovaro-salpingectomia bilaterale profilattica in donne che abbiano esaudito i loro desideri riproduttivi e con età superiore ai 35 anni.

- Ulteriori fattori di rischio sono: l' endometriosi soprattutto per gli istotipi a cellule

chiare ed endometrioide, la razza caucasica, una precedente irradiazione pelvica e l'obesità (2).

## **2.3 Storia naturale**

### **2.3.1 Patogenesi**

L'ipotesi eziopatogenetica più accreditata è quella dell' "incessant ovulation" di Fathalla che attribuisce la genesi del carcinoma dell'ovaio al traumatismo ripetuto sull' epitelio di superficie che si verifica mensilmente con l' ovulazione e all' invaginazione cui quest' ultimo può andare incontro nella fase di riparazione che segue la deiscenza follicolare, con la conseguente formazione di cisti inclusionali che sarebbero a più rischio di trasformazione neoplastica (2, 28).

### **2.3.2 Istopatologia**

I carcinomi ovarici, derivando dall'epitelio di superficie che origina dal dotto di Müller che dà origine anche agli epiteli di superficie di cervice uterina, tube, endometrio e vie urinarie, riproducono le caratteristiche di tutti questi epiteli; pertanto possono essere classificati in istotipo sieroso, mucinoso, endometrioide, a cellule chiare, tumore di Brenner, indifferenziato e misto (Tabella 2)

La struttura di questi tumori può essere solida, cistica o mista.

Le principali caratteristiche delle varianti istologiche (28) più comuni sono:

- Cistoadenocarcinoma sieroso (75%): è frequentemente bilaterale (60%), ha elevata malignità, inferiore solo a quella delle forme indifferenziate, tende a diffondere precocemente sia per via peritoneale che per via linfatica retroperitoneale,

per cui circa l'80% è già disseminato alla diagnosi.

- Cistoadenocarcinoma mucinoso (12%): per lo più è monolaterale (75%), più frequentemente ha una struttura cistica multiloculata, tende a disseminare per via peritoneale e solo nel 5% deriva da degenerazione maligna di un cistadenoma mucinoso. Per la somiglianza istologica con l'epitelio intestinale, va considerata anche la possibilità di derivazione metastatica dal colon, cosa più frequente se bilaterale.

- Cistoadenocarcinoma endometriode (5%): solitamente è monolaterale, probabilmente un 5% deriva da degenerazione di focolai di endometriosi ovarica o di cisti endometrioidiche, tende ad invadere localmente e nel retroperitoneo mentre ha scarsa tendenza alla diffusione peritoneale. Circa il 30% è diagnosticato allo stadio I e la prognosi è un po' migliore rispetto alle altre varianti istologiche.

- Cistoadenocarcinoma a cellule chiare (2-3%): per lo più è monolaterale, semisolido o cistico, tende alla diffusione peritoneale, retroperitoneale e a distanza.

- Carcinomi misti (1-2%): sono neoplasie epiteliali costituite da due o più istotipi tra quelli sopra descritti senza che uno predomini nettamente (per lo più sono sierosi-endometrioidi ed endometrioidi-a cellule chiare).

- Tumore di Brenner: è rarissimo, frequentemente monolaterale e tipico dell'età avanzata.

- Carcinoma indifferenziato: più frequentemente è solido, grande, bilaterale, con estese emorragie e necrosi, è la forma più aggressiva perché tende a diffondere per via peritoneale, retroperitoneale ed ematica e, nell'80% dei casi è già diffuso alla diagnosi, quindi è la forma con prognosi peggiore.

I vari istotipi, ad eccezione dell'indifferenziato a piccole cellule e del misto, si possono suddividere in benigni, border-line e maligni. Recentemente è stato proposto da Shih e Kurman <sup>(29)</sup> un modello di carcinogenesi che ci permette di classificare i tumori ovarici sulla base di alcune caratteristiche clinico-patologiche e molecolari. Sono state identificate pertanto due vie di carcinogenesi in base a cui si possono distinguere i carcinomi ovarici di tipo 1 e di tipo 2.

I **tumori di tipo 1** si sviluppano dai tumori borderline, che a loro volta derivano dai cistoadenomi e dagli adenofibromi, spesso sono confinati all'ovaio alla diagnosi. Questi comprendono i tumori sierosi a basso grado, i tumori mucinosi, i tumori endometrioidi, i tumori a cellule chiare ed il tumore di Brenner. Da un punto di vista molecolare i tumori sierosi di basso grado presentano mutazioni sui geni BRAF e KRAS, i mucinosi su KRAS e gli endometrioidi su  $\beta$ -catenina e PTEN.

I **tumori di tipo 2** invece si sviluppano de novo dalla superficie dell'ovaio o da cisti inclusionali; hanno evoluzione rapida e metastatizzano più frequentemente con un comportamento clinico più aggressivo. In questa categoria sono compresi i tumori sierosi di alto grado, i tumori indifferenziati e i tumori mesodermici misti. I tumori sierosi di alto grado sono caratterizzati da alterazioni a carico del gene p53 <sup>(29)</sup>.

### **2.3.3 Clinica**

Nella maggior parte dei casi il carcinoma dell'ovaio nelle fasi iniziali è asintomatico. Talvolta può dare sintomi aspecifici come dispepsia, meteorismo, dolenzie addomino-pelviche e senso di pesantezza/tensione addominale, che tuttavia possono essere sottovalutati o attribuiti ad altra causa. In fase avanzata vi può

essere dolore ed aumento di volume dell'addome sia per la massa neoplastica che per l'ascite che spesso si sviluppa per l'ostruzione dei linfatici diaframmatici da parte delle cellule neoplastiche (2, 27, 28).

Altri sintomi sono quelli da compressione sugli organi circostanti, soprattutto disturbi intestinali (stipsi, occlusione, subocclusione) e meno frequentemente urinari (pollachiuria, disuria, episodi di ematuria e ritenzione urinaria). In fasi molto avanzate, per l'elevata richiesta metabolica da parte della neoplasia, si possono avere rapido decadimento delle condizioni generali fino alla cachessia (2, 27, 28).

All'esame obiettivo ginecologico, con la palpazione bimanuale, si può apprezzare la presenza di masse annessiali, anche bilaterali (nel 60-70% dei tumori epiteliali maligni), che tendono a crescere rapidamente in successive visite di controllo, fisse e con la superficie irregolare.

All'esame obiettivo generale si può osservare, nelle fasi avanzate, l'aumento di volume dell'addome sia per l'ascite che per la massa neoplastica e versamento pleurico che all'esame citologico risulterà di natura maligna (27).

#### **2.3.4 Diagnosi**

Per le conoscenze attuali su questo tumore non è a tutt'oggi ancora disponibile un adeguato test di screening che ne permetta la prevenzione o la diagnosi precoce. I tentativi di screening basati sull'ecografia trans-addominale o trans-vaginale spesso associati al dosaggio sierico del CA 125 non sembrano aver fornito un utile contributo all'identificazione dei tumori maligni in fase iniziale. Nel

70% dei casi la malattia è in stadio avanzato alla diagnosi. La diagnosi in stadio precoce avviene di solito casualmente nel corso di una visita pelvica di controllo <sup>(3)</sup>.

In ogni modo, gli elementi che ci permettono di fare diagnosi sono:

- L'esame obiettivo ginecologico (palpazione bimanuale retto-vaginale): permette di sospettare la presenza di neoplasia ovarica ed è utile l'effettuazione periodica in donne asintomatiche. Segni clinici di sospetto sono la presenza di:

- ovaio palpabile in postmenopausa.
- neoformazione ovarica in età fertile, di diametro superiore ai 5-6 cm, soprattutto se di consistenza solida, che non regredisce con terapia ormonale soppressiva dell'ovulazione.
- neoformazione ovarica dura o tumefazione annessiale a superficie irregolare, di consistenza solido-cistica, fissa ai tessuti circostanti o agli organi pelvici.
- tumefazione annessiale bilaterale
- presenza di nodularità nel Douglas.

- L'esame obiettivo generale: permette di valutare eventuali segni di diffusione come:

- ascite
- masse omentali palpabili
- metastasi linfonodali sovraclaveari o inguinali
- versamento pleurico
- edemi agli arti inferiori (talvolta)

Nella valutazione clinica di una neoformazione ovarica, i fattori che consentono un orientamento diagnostico sono l'età, le dimensioni e la consistenza della neoformazione. Un ovaio palpabile in postmenopausa richiede la valutazione con ecografia e dosaggio del CA 125 ma non necessariamente l'accertamento istologico. Una cisti uniloculata in menopausa regredisce in circa il 40-70% dei casi spontaneamente, ed ha un rischio di malignità inferiore al 1%. Una cisti complessa invece o con predominanza di parti solide, ha un rischio di malignità 3-6 volte superiore a quello di una cisti semplice e va asportata chirurgicamente. In età fertile, la presenza di una neoformazione ovarica di consistenza cistica e del diametro inferiore a 5 cm non obbliga ad accertamento istologico bensì a rivalutazione dopo il ciclo mestruale se si pensa ad una formazione funzionale o dopo terapia antibiotica se si pensa ad un processo flogistico. Viceversa una neoformazione con diametro maggiore di 5 cm o di consistenza solida richiede una valutazione ecografica associata al dosaggio dei markers. (3).

- L'ecografia transvaginale e addominale associata al color-Doppler è l'esame di prima scelta che ci permette di valutare le caratteristiche della tumefazione ovarica (dimensione, contenuto solido, cistico o misto, la presenza di setti sottili o spessi, di proliferazioni e calcificazioni interne), l'eventuale presenza di ascite e di diffusione addominale.

Le caratteristiche ecografiche che ci permettono di sospettare una lesione maligna sono:

- la modificazione di volume (in post menopausa le dimensioni si riducono da 7-



8 cm<sup>3</sup> a 4-5 cm<sup>3</sup> )

- la modificazione di morfologia dell'ovaio: in post menopausa la presenza di spazi cistici è sospetta perché la struttura dovrebbe essere solida per l'assenza dei follicoli, in età fertile sono sospette le tumescenze cistiche multiloculate con foci solidi, le tumescenze cistiche uniloculate con vegetazioni all'interno e le tumescenze solide con spazi cistici, in particolare se i setti sono spessi, le aree solide disomogenee e i margini irregolari o poco definiti <sup>(28)</sup> .

Il color-Doppler si è rivelato molto utile nella diagnostica differenziale tra lesioni maligne e benigne, in quanto permette di valutare le caratteristiche della vascolarizzazione delle masse ovariche .

Altamente indicativi di malignità sono le tumefazioni cistiche multiloculate con foci solidi, o setti spessi, le tumefazioni cistiche uniloculate con vegetazioni endocistiche, le tumefazioni solide con spazi cistici, soprattutto se a margini irregolari o poco definiti. Invece la presenza di una neoformazione cistica uniloculata o neoformazione solida a margini regolari è indice di benignità <sup>(3)</sup>.

- La TC o la RM, ci permetteranno di definire più accuratamente le caratteristiche della massa, e ci daranno informazioni circa la diffusione della malattia alle strutture pelviche, ai linfonodi retroperitoneali e all' addome superiore <sup>(2)</sup>.

- Il ruolo della PET e della PET/TC nella diagnosi è oggetto di studio, ma il suo ruolo sembra promettente nel follow-up, specie nelle pazienti con diagnostica per immagine convenzionale negativa e aumento del CA 125 <sup>(3)</sup>.

- Indagini endoscopiche (gastroscopia e colonscopia) possono essere utili in caso di sintomatologia gastroenterica per escludere la presenza di neoplasie primitive del

tratto digerente che abbiano dato coinvolgimento annessiale o, viceversa, interessamento gastrointestinale secondario a carcinoma ovarico <sup>(2)</sup>.

- Il dosaggio dei markers tumorali può dare un' indicazione sull' origine germinale o epiteliale del tumore, ma soprattutto è utile nel follow-up dopo trattamento chirurgico e chemioterapico. Il CA 125 è il marcatore sierico più attendibile per il carcinoma ovarico <sup>(3)</sup>. Un aumento del CA 125 > 35U/ml è presente in circa l'80% dei tumori ovarici non mucinosi ed in particolare nel 50% delle pazienti con malattia in stadio iniziale e nel 90% di quelle in stadio avanzato. Tuttavia elevati livelli di CA 125 sono presenti anche in presenza di altre neoplasie ginecologiche (carcinoma dell'endometrio e della tuba) e non ginecologiche (tumori pancreatici, colon retto, polmone) come pure in presenza di condizioni benigne ginecologiche (endometriosi, malattia pelvica infiammatoria) o non ginecologiche (pancreatite acuta e cronica, epatopatie) o in alcune condizioni fisiologiche (ciclo mestruale, gravidanza). Ne consegue pertanto che la specificità del CA 125 è molto bassa. L'andamento del CA 125 correla con la risposta al trattamento e la progressione di malattia nel 90% dei casi. Il dosaggio sierico del CA 125 accresce l'affidabilità diagnostica dell'ecografia trasvaginale nella valutazione preoperatoria di una massa annessiale. Sono stati proposti diversi score di rischio di malignità per una tumefazione ovarica basati sui reperti ecografico, stato menopausale e valore di CA 125 <sup>(30)</sup>.

Elevati livelli sierici di CA 19.9 sono stati osservati nel 15-35% delle pazienti con carcinoma ovarico e nell'80% di quelle con istotipo mucinoso. Anche il CEA può essere elevato in circa il 60% delle pazienti con questa variante istologica. Quindi il dosaggio di questi ultimi due markers può essere utile nelle pazienti con CA 125 pre-

operatorio negativo e soprattutto negli istotipi mucinosi. <sup>(3)</sup>.

Tuttavia la diagnosi di certezza si ottiene solo con l' esplorazione chirurgica che consente l' esatta definizione istopatologica e un' adeguata stadiazione. In tabella 3 è riportata la classificazione per stadio secondo i criteri della FIGO <sup>(8)</sup>.

### **2.3.5 Vie di diffusione**

La più frequente via di diffusione di questo tipo di tumore è la via intraperitoneale, ovvero la disseminazione diretta al peritoneo pelvico e alla superficie sierosa degli organi pelvici ed addominali, all'omento tramite il fluido peritoneale che si porta lungo le docce paracoliche fino alla superficie diaframmatica ed epatica; in particolare dalla superficie diaframmatica, non raramente, tende poi a diffondere tramite il plesso linfatico transdiaframmatico allo spazio pleurico, determinando versamento pleurico maligno <sup>(2)</sup>.

Un'altra via di diffusione è quella retroperitoneale ai linfonodi. In particolare esistono due vie di drenaggio: il peduncolo gonadico e quello iliaco esterno, il primo drena a destra ai linfonodi intercavaortici, pre e paracavali e a sinistra ai linfonodi pre e paraaortici, il secondo drena ai linfonodi iliaci esterni, da qui agli iliaci comuni e quindi ai linfonodi aortici. I linfonodi inguinali possono essere interessati per via retrograda.

La diffusione per contiguità all' interno delle tube, può portare all'interessamento dell'endometrio.

Più rara è invece la diffusione per via ematica che dà metastasi a distanza

soprattutto al parenchima epatico (10%), polmoni (5%), pleura e, molto raramente (< 1%), a ossa e S.N.C e soprattutto nelle pazienti a lunga sopravvivenza.

Comunque la causa più frequente di morte (60%) resta la disseminazione del tumore al peritoneo con il coinvolgimento dell' intestino e conseguente occlusione intestinale.

Un 30% delle pazienti muore per lo stato cachettico e, solo un 10%, per ostruzione/sepsi urinaria o per le metastasi a distanza.

## **2.4 Trattamento dei tumori epiteliali dell'ovaio**

Il trattamento delle neoplasie epiteliali dell' ovaio è principalmente di tipo integrato, chirurgico e chemioterapico. L'approccio chirurgico iniziale riveste un ruolo fondamentale sia ai fini diagnostici consentendone l'accertamento istopatologico sia ai fine terapeutici consentendo la sua rimozione e l'accurata stadiazione.

### **2.4.1 Trattamento chirurgico**

I tempi standard dell' intervento chirurgico prevedono, tramite un' incisione pubo-sovraombelicale, il prelievo del liquido peritoneale o il lavaggio peritoneale, la rimozione della neoformazione cercando di evitare la rottura/spilling della massa che deve essere inviata per esame istologico estemporaneo. Se questo risulterà positivo si procede all' isterectomia totale con annessiectomia bilaterale e stadiazione chirurgica intensiva con citologia peritoneale, omentectomia infracolica, appendicectomia, biopsie peritoneali random e linfonodali <sup>(2)</sup>.

In tumori apparentemente confinati alla gonade, una diffusione microscopica di

malattia è stata dimostrata in circa il 30% dei casi. In pazienti giovani e desiderose di prole, in presenza di tumore in stadio apparentemente iniziale (stadio IaG<sub>2</sub>, non a cellule chiare, e secondo alcuni anche in stadio Ib-Ic G<sub>3</sub>) è possibile un atteggiamento conservativo con preservazione di utero e ovaio controlaterale associata a stadiazione intensiva comprendente anche l'isteroscopia o esame frazionato della cavità uterina. Non è consigliabile la biopsia dell'ovaio residuo microscopicamente indenne per il rischio di sindrome aderenziali che potrebbero compromettere la funzione riproduttiva. In caso di tumore bilaterale si consiglia una cistectomia nell'ovaio meno coinvolto in modo da preservare una certa quantità di parenchima ovarico. È comunque consigliabile una volta esaurito il desiderio riproduttivo di procedere alla chirurgia demolitiva <sup>(31, 32)</sup>.

La chirurgia, negli stadi avanzati, ha uno scopo citoriduttivo con l'obiettivo di ridurre al minimo il residuo postchirurgico, considerando il debulking ottimale quando la malattia residua è inferiore ad 1 cm <sup>(33, 34)</sup>. Questo è di fondamentale importanza in quanto una riduzione della massa tumorale permette di migliorare la risposta alla chemioterapia aumentando la perfusione tumorale e il reclutamento in ciclo di una frazione maggiore di cellule, oltre che ovviamente, di migliorare la sintomatologia <sup>(2)</sup>. Una citoriduzione ottimale dipende soprattutto dalle sedi di diffusione del tumore, più che dalla capacità del chirurgo; infatti un'ampia diffusione all'addome superiore spesso non è suscettibile di citoriduzione ottimale, mentre lo è, più frequentemente, quello alla pelvi <sup>(35)</sup>. Il raggiungimento di tale obiettivo può rendere necessaria l'approccio retroperitoneale (isterectomia retrograda secondo Hudson delle Piane) <sup>(36)</sup> che comporta l'asportazione en bloc di utero-annessi e segmenti intestinali. Inoltre

talvolta può essere necessario eseguire peritonectomia diaframmatica, omentectomia radicale sopramesocolica, splenectomia, peritonectomie distrettuali, asportazione di linfonodi bulky.

Se è impossibile ottenere una citoriduzione ottimale in prima istanza, questa può essere riproposta dopo 3-4 cicli di chemioterapia (chirurgia di intervallo) <sup>(37)</sup>. Questo approccio consentirebbe una riduzione delle masse tumorali che le renderebbe aggredibili chirurgicamente e successivamente sarebbe possibile proseguire la chemioterapia con un minor rischio di selezione di cloni cellulari resistenti e su una malattia di ridotto volume. L'impiego della chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia deve essere considerato sperimentale, e dovrebbe essere impiegata in casi selezionati di pazienti incluse in studi clini randomizzati. Sulla base dei risultati dell' European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] una chirurgia di intervallo ottimale o subottimale migliora la sopravvivenza globale ( $P=0.0032$ ) e la sopravvivenza libera da progressione ( $P=0.0055$ ) <sup>(38)</sup>. Un' *open laparoscopy* è probabilmente il migliore strumento per valutare la fattibilità dell'intervento al tempo della chirurgia di intervallo <sup>(39)</sup>. La chemioterapia neoadiuvante può essere utilizzata nelle pazienti che sono state sottoposte ad un intervento chirurgico non ottimale in prima istanza a causa della diffusione della malattia. Sulla base dei risultati dello studio randomizzato dell' EORTC-GCG trial, la chirurgia di intervallo eseguita da parte di un chirurgo dedicato sembra migliorare la sopravvivenza in quelle pazienti che non avevano eseguito un debulking ottimale <sup>(40)</sup>. Sulla base dei risultati del GOG 152, la chirurgia di intervallo non sembra essere indicata nelle pazienti che sono state sottoposte da parte di un ginecologo oncologo ad uno sforzo chirurgico massimale. La

chemioterapia neoadiuvante potrebbe essere una valida alternativa al debulking primario. In alcuni studi retrospettivi, la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo non sembra aver peggiorato la prognosi rispetto alla chirurgia di debulking seguita da chemioterapia. Comunque bisogna aspettare i risultati dello studio dell' EORTC-GCG/NCI per sapere se la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo possa essere una valida alternativa al debulking chirurgico primario in tutte le pazienti con malattia in stadio IIIc o IV o soltanto in alcune di queste <sup>(41)</sup>. Al di fuori di tali condizioni, una chemioterapia neoadiuvante può essere presa in considerazione in caso di pazienti con cattivo performance status e massivo interessamento da parte della malattia all'addome superiore <sup>(39)</sup>.

#### **2.4.2 Trattamento post-operatorio**

La rimozione macroscopica del tumore, anche quando la chirurgia citoreduttiva è stata ottimale, non è considerata un trattamento curativo in quanto il carcinoma dell' ovaio è una malattia ad alto rischio di ripresa, infatti anche tumori in I stadio possono andare incontro a recidiva. Da qui la necessità, per la maggior parte delle pazienti con carcinomi dell' ovaio, di identificare tra queste pazienti quelle che sono a maggiore rischio di recidiva.

##### *Chemioterapia di prima linea*

Il sottostadio, il grado istologico e l' istotipo sono, per la malattia in stadio iniziale, le variabili più importanti per selezionare pazienti a differente rischio di ricaduta e programmare un trattamento adiuvante. Due studi randomizzati <sup>(48, 49)</sup>

hanno recentemente documentato che la chemioterapia a base di platino dà un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza libera da recidiva e sopravvivenza globale nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio iniziale con fattori di rischio. Questo vantaggio è evidente soprattutto nelle pazienti non adeguatamente stadiate, mentre è incerto se la chemioterapia adiuvante sia di beneficio in pazienti sottoposte a stadiazione chirurgica intensiva. Pertanto non vi è indicazione a trattamento adiuvante in pazienti adeguatamente stadiate e in pazienti in stadio Ia-Ib G1 istotipo non a cellule chiare. Negli altri casi è indicata una chemioterapia adiuvante a base di platino <sup>(3)</sup>.

In pazienti con carcinoma ovarico in stadio Ia-Ib G<sub>1-2</sub> istotipo non a cellule chiare, non adeguatamente stadiate si discute se sia il caso di procedere a restaging chirurgico immediato o procedere con il trattamento adiuvante. Questa decisione va presa caso per caso tenendo conto del PS, dell'età, del desiderio della paziente e dell' intervallo di tempo trascorso dall' intervento chirurgico.

L' evoluzione della terapia adiuvante per i carcinomi dell' ovaio in stadio avanzato ha portato, a partire dall' utilizzo di un alchilante in monochemioterapia , all'impiego del cisplatino e dei suoi analoghi in regimi di combinazione <sup>(50, 51)</sup>

La meta-analisi dell' Advanced Ovarian Cancer Trialists Group sulla chemioterapia nel carcinoma ovarico in stadio avanzato <sup>(51)</sup>, ha dimostrato che:

- la terapia a base di platino è superiore a quella non comprendente questo agente (Rischio relativo [RR]: 0.93, IC 95%: 0.83-1.05);
- i regimi di combinazione comprendenti il cisplatino sono superiori al cisplatino



in monochemioterapia (RR: 0.85; IC 95%: 0.72-1.00);

- il cisplatino e il carboplatino sono equiattivi (RR: 1.05, IC 95%: 0.94-1.18) .

Mentre negli anni '90 il regime di riferimento per il trattamento del carcinoma ovarico avanzato era costituito da cisplatino e ciclofosfamide [regime PC], successivamente una meta-analisi condotta su circa 1200 pazienti, incluse in 4 studi clinici randomizzati ha rilevato un vantaggio significativo in termini di risposte complete patologiche (27% versus 21%,  $p = 0.01$ ) e di sopravvivenza a 6 anni (31% versus 25%,  $p < 0.02$ ) per il regime di combinazione cisplatino + doxorubicina + ciclofosfamide [regime PAC] rispetto al regime PC <sup>(52)</sup>. Analizzando i dati dell' Advanced Ovarian Cancer Trialist Group e Ovarian Cancer Meta-Analysis Group è stato dimostrato che l' aggiunta della doxorubicina alla chemioterapia a base di platino migliorava significativamente la sopravvivenza (RR: 0.85; IC 95%: 0.76-0.95;  $p = 0.003$ ) <sup>(53)</sup>.

Metanalisi di studi randomizzati hanno dimostrato che il platino a dosi adeguate deve rappresentare il cardine del trattamento e che il carboplatino e il cisplatino sono equiattivi. Molte controversie sono presenti in letteratura circa l'utilizzo del platino come agente singolo o in combinazione e riguardo a quest' ultima modalità di somministrazione quali sono gli agenti da utilizzare.

Nell' ultima decade sono stati condotti diversi studi sulla combinazione del taxolo con il platino nel tumore ovarico <sup>(54-61)</sup>.

Due grandi studi multicentrici randomizzati (OV-10 e GOG 111) hanno dimostrato che la superiorità del regime di cisplatino e taxolo rispetto al regime PC sia in termini di

risposta alla chemioterapia che in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale <sup>(54, 55)</sup>.

Successivamente ulteriori studi hanno dimostrato che il regime taxolo + carboplatino aveva attività sovrapponibile rispetto al taxolo + cisplatino ma era meglio tollerato per una minore tossicità neurologica <sup>(56, 57)</sup>.

La pubblicazione di due ulteriori studi (GOG 132 e ICON 3) <sup>(62, 63)</sup> ha sollevato dubbi circa la necessità di utilizzare i taxani in prima linea, ma recentemente è stato condotto una meta-analisi di 4 studi randomizzati (GOG 111, OV 10, GOG 132, ICON3) <sup>(64)</sup> ed è stato concluso che l'associazione di platino e taxolo dà un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale rispetto ad una chemioterapia con platino senza taxani, ma questo vantaggio è minore rispetto a quello evidenziato in precedenza dal GOG 111. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che l'aggiunta di ulteriori agenti quali la doxorubicina liposomiale, la gemcitabina e il topotecan al regime carbotaxolo, vuoi in combinazione tripletta di farmaci o doppietta, non aggiungono alcun vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia <sup>(63)</sup>.

Nel 2006 sono stati pubblicati i risultati di uno studio randomizzato di fase III [GOG182-ICON5] che comprendeva 4 bracci sperimentali, rappresentati da triplette (gemcitabina più taxolo più carboplatino o doxil più taxolo più carboplatino per 8 cicli) o doppiette sequenziali di farmaci (gemcitabina più carboplatino o topotecan più carboplatino per 4 cicli seguiti da taxolo più carboplatino per 4 cicli), confrontati con il regime standard taxolo più carboplatino per 8 cicli <sup>(61, 65)</sup> da cui si è visto che l'aggiunta di un terzo farmaco non aumenta la sopravvivenza libera da progressione.

Pertanto la combinazione di taxolo alla dose di  $175 \text{ mg/m}^2$  (in infusione di 3 ore) e del carboplatino ad una dose pari ad una area sotto la curva [AUC] di 5-6 ogni 21 giorni per 6 cicli è considerata il regime di prima linea standard per il carcinoma ovarico avanzato.

### Second-look chirurgico

Il second-look laparoscopico/laparotomico non deve essere utilizzato routinariamente. La rivalutazione chirurgica può essere presa in considerazione in pazienti in risposta completa clinica al termine della chemioterapia di prima linea, soprattutto se a rischio particolarmente elevato di persistenza subclinica di malattia (malattia residua “bulky” dopo prima chirurgia, mancata effettuazione di alcuni tempi chirurgici in prima istanza). In presenza di residuo neoplastico macroscopico al second-look, la citoriduzione chirurgica secondaria può dare un vantaggio in termini di sopravvivenza soltanto se riesce ad asportare tutto il tumore visibile <sup>(66)</sup>.

### Terapia di consolidamento /mantenimento

L’approccio terapeutico attuale è in grado di raggiungere una risposta obiettiva nel 60-80% dei casi, con risposta clinica completa nel 40-50% e risposta patologica completa nel 25-30% <sup>(54-56, 58)</sup>

Approssimativamente, il 50% delle pazienti con risposta clinica completa svilupperà in seguito recidiva <sup>(65)</sup> di conseguenza, la maggior parte dei quadri di carcinoma ovarico in stadio avanzato necessiterà di un trattamento di seconda linea <sup>(67)</sup>.

Quanto al tempo di recidiva, la mediana della sopravvivenza libera da progressione nelle pazienti trattate con regimi basati su platino e taxolo va dai 15.5 ai 22 mesi <sup>(54-56, 58)</sup>. Le sedi di recidiva più comuni sono la pelvi e l'addome, mentre sono meno frequenti ricadute isolate a livello retroperitoneale o a distanza.

Le donne con malattia recidivante hanno prognosi sfavorevole, con sopravvivenza mediana dalla diagnosi di recidiva inferiore a 2 anni e con sopravvivenza globale oltre 5 anni inferiore al 10% <sup>(59)</sup>. Pertanto la messa a punto di efficaci terapie di consolidamento e di mantenimento della risposta indotta dalla chemioterapia a base di taxolo-platino è una priorità della ricerca clinica nel carcinoma ovarico <sup>(68)</sup>. Attualmente non vi è nessuna chiara dimostrazione che un trattamento di consolidamento/mantenimento (radioterapia esterna, radioisotopo-terapia intraperitoneale, radio-immunoterapia, chemioterapia intraperitoneale, chemioterapia sistemica, chemioterapia ad alte dosi, agenti biologici) migliori la sopravvivenza delle pazienti in risposta completa clinica o patologica dopo chemioterapia di prima linea <sup>(69)</sup>. Uno studio clinico randomizzato statunitense ha dimostrato che una terapia di mantenimento con taxolo 175 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per 12 cicli migliorava significativamente la sopravvivenza libera da progressione delle pazienti in risposta completa clinica dopo terapia di prima linea a base di platino-taxolo <sup>(70)</sup>. In assenza dei risultati di studi clinici confermativi (che analizzino i dati anche in termini di sopravvivenza globale e di qualità di vita), il mantenimento con taxolo dovrebbe rappresentare una opzione terapeutica da discutere con la singola paziente.

#### Terapia della malattia residua dopo chemioterapia di prima linea

Le pazienti responsive alla chemioterapia di prima linea con malattia residua microscopica (positività della citologia peritoneale e/o di biopsie peritoneali random) o macroscopica devono essere trattate con ulteriore chemioterapia. Le pazienti con malattia residua macroscopica che viene completamente resecata durante il second-look (risposta completa “converted”) sono assimilabili a quelle con malattia residua microscopica <sup>(66)</sup>.

Non esistono dati che evidenzino la superiorità di un agente rispetto ad un altro, e pertanto il farmaco deve essere scelto soprattutto sulla base del profilo di tossicità. L'uso del taxolo settimanale alla dose di 60-80 mg/m<sup>2</sup> per 21-24 settimane in pazienti con malattia residua microscopica, ovvero fino a tossicità o progressione in quelle con malattia residua macroscopica, può rappresentare una valida opzione terapeutica. Uno studio italiano non comparativo di fase II (“after six 2”) è stato condotto su 64 pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato con malattia residua microscopica dopo 6 cicli di chemioterapia a base di platino e taxolo. Quarantasei pazienti hanno completato il trattamento programmato con taxolo 60 mg/m<sup>2</sup> settimanale. Una leucopenia di grado 2 è stata osservata nel 22.4% delle pazienti, una neutropenia di grado 2 nel 25.9%, una neurotossicità sensitiva di grado 2 nel 20.7%, e una neurotossicità motoria nel 6.9%. Diciassette pazienti hanno eseguito un terzo-look laparotomico che ha mostrato una risposta patologica completa nel 35.3% dei casi. La sopravvivenza libera da progressione a 3 anni era del 18% (IC 95%, 9.6%-33.8%), e la sopravvivenza globale a 3 anni era del 64% (IC 95%, 52.0%-78.0%). I dati sembrano confermare che una terapia con taxolo a bassa dose settimanale è un trattamento di mantenimento fattibile e ben tollerato <sup>(71)</sup>.

### Terapia della recidiva/progressione

Non vi sono dati certi dalla letteratura circa il trattamento ottimale delle pazienti asintomatiche con elevazione del CA 125 sierico e nessuna evidenza clinica, radiologica o ecografica di ripresa di malattia.

Un recente studio randomizzato di fase III della European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ha confrontato la somministrazione precoce della chemioterapia versus il dilazionamento del trattamento al momento della documentazione clinica o radiologica di ripresa di malattia in pazienti con elevazione asintomatica del CA 125 <sup>(72)</sup>. Millequattrocentoquarantadue pazienti con carcinoma ovarico in risposta completa clinica dopo chemioterapia a base di platino e con CA 125 sierico nella norma sono state registrate in 50 centri oncologici tra il 1996 ed il 2005. Il CA 125 sierico era misurato ogni 3 mesi ed il risultato non era comunicato agli investigatori. Se i livelli dell' antigene superavano due volte il limite superiore della norma, le pazienti erano randomizzate a ricevere un trattamento immediato (braccio A) ovvero a rimanere all' oscuro del risultato del test e a intraprendere una chemioterapia solo al momento della documentazione clinica della recidiva (braccio B). Complessivamente 915 pazienti non sono state randomizzate perchè non avevano avuto né elevazione del CA 125 nè recidiva clinica (48%), o avevano sviluppato una recidiva clinica con o senza elevazione del CA 125 (30%), o erano morte (6%) o per altri motivi (16%). L' analisi delle 527 pazienti randomizzate ha evidenziato che le pazienti del braccio A hanno iniziato la chemioterapia di seconda linea 4.8 mesi prima di quelle del braccio B (0.8 mesi versus 5.6 mesi,  $p < 0.001$ ), ed analogamente avevano un intervallo di tempo più breve all' inizio della terza linea di

chemioterapia o alla morte (12.7 versus 17.3 mesi,  $p=0.002$ ). Dopo un follow-up mediano di 49 mesi dalla randomizzazione ed un totale di 351 decessi, non vi era alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale tra i due bracci (Hazard Ratio [HR], 1.01, intervallo di confidenza del 95% [IC 95%], 0.82-1.25,  $p=0.91$ ). Pertanto l'anticipazione diagnostica della ripresa di malattia consentita dal monitoraggio del CA 125 sierico non sembrerebbe in grado di migliorare l'outcome clinico delle pazienti.

Bisogna tuttavia ricordare che una recidiva clinica tardiva platino-sensibile, che può talvolta giovare di una citoreduzione chirurgica secondaria, può dare come primo segno una elevazione asintomatica del CA 125. Un ritardo nella diagnosi di ripresa potrebbe talvolta compromettere la possibilità di un debulking chirurgico ottimale. Al momento attuale delle conoscenze, una elevazione asintomatica del CA 125 non deve pertanto comportare una ripresa della chemioterapia, ma, soprattutto se interviene dopo un intervallo di tempo superiore a 6-12 mesi, può suggerire l'impiego di ulteriori accertamenti per evidenziare l'eventuale presenza di una recidiva suscettibile di exeresi chirurgica macroscopicamente radicale <sup>(66)</sup>.

Una volta diagnosticata la recidiva, il trattamento dipende da molteplici fattori, quali, le dimensioni del tumore, il tipo istologico, la presenza di singole o multiple sedi di malattia, il performance status, la sintomatologia e soprattutto l'intervallo libero da malattia dopo la chemioterapia di prima linea a base di platino <sup>(73)</sup>.

In pazienti sintomatiche con malattia misurabile o valutabile, la terapia di seconda linea è strettamente dipendente dall'intervallo libero da platino. Un maggiore intervallo libero da malattia dopo terapia a base di platino correla con una maggiore

probabilità di risposta al platino nella chemioterapia di seconda linea <sup>(74)</sup>. Si distinguono tre gruppi in base all' intervallo libero da malattia dopo chemioterapia di prima linea a base di platino:

1. pazienti *platino-refrattarie*: quelle in cui si ha progressione durante terapia a base di platino
2. pazienti *platino- resistenti*: quelle in cui si ha ricaduta entro 6 mesi dal termine della terapia a base di platino
3. pazienti *platino-sensibili*: quelle in cui si ha ricaduta dopo 6 mesi dal termine della terapia a base di platino
4. pazienti che presentano recidiva dopo 24 mesi (recidiva tardiva)

Le pazienti in progressione durante il trattamento di prima linea (malattia refrattaria) sono trattate con farmaci di seconda linea, quali la doxorubicina liposomiale, il topotecan, la gemcitabina, la ifosfamida, la etoposide, la vinorelbina, <sup>(75)</sup>. E' incerto pertanto se proseguire con lo stesso regime che ha indotto una risposta o passare ad un nuovo regime terapeutico nelle pazienti platino resistenti.

Non esistono dati che evidenzino la superiorità di un agente di seconda linea rispetto ad un altro, e pertanto il farmaco deve essere scelto soprattutto sulla base del profilo di tossicità, delle reazioni da ipersensibilità sviluppate con la prima linea di chemioterapia e della qualità di vita della paziente. Nel tentativo di valutare l' efficacia di diversi agenti chemioterapici nelle pazienti platino-resistenti e platino-refrattarie, alcuni studi randomizzati ne hanno confrontato diversi nel trattamento di salvataggio in pazienti con recidiva di carcinoma ovarico.

Nelle pazienti platino-sensibili o in quelle con recidiva tardiva è utile intraprendere



una nuova terapia a base di platino. Approssimativamente, un terzo delle pazienti trattate con regimi a base di platino e taxani avrà ancora una persistente neuropatia al momento della recidiva. E' quindi importante evitare in queste pazienti farmaci potenzialmente neuropatici.

Pazienti pre-trattate con carboplatino possono sviluppare reazioni di ipersensibilità non solo durante la chemioterapia di prima linea, ma anche al secondo o terzo trattamento con carboplatino per malattia recidivante.

Recentemente uno studio randomizzato di fase III dell' Annual Meeting dell' American Society of Clinical Oncology tenutosi nel 2009, ha confrontato terapia con carboplatino (AUC 5 ev) + doxorubicina liposomiale peghilata (30 mg/m<sup>2</sup> ev) versus carboplatino (AUC 5 ev) + taxolo (175 mg/m<sup>2</sup> ev) nelle pazienti con recidiva platino sensibile che erano state precedentemente trattate con chemioterapia di prima o seconda linea a base di platino e taxani <sup>(76)</sup>. La combinazione di carboplatino più doxorubicina liposomiale peghilata si è rivelata superiore sia in termini di sopravvivenza libera da malattia che di tollerabilità, con una minore incidenza di grave neurotossicità e neuropatia a lungo termine. Sono ancora in corso le analisi di sopravvivenza globale.

Nelle pazienti con progressione tardiva e con buon PS può trovare indicazione un tentativo di citoriduzione secondaria al momento della diagnosi di recidiva ovvero dopo chemioterapia di seconda linea, se alle indagini di diagnostica per immagine (ecografia, TC, ecc.) la recidiva appare localizzata (pelvi, linfonodi, milza) e non è presente ascite <sup>(66)</sup>.

La citoriduzione chirurgica secondaria offre un vantaggio in termini di

sopravvivenza se asporta tutto il tumore macroscopicamente visibile. Gli autori concordano sul fatto che più lungo è l'intervallo libero da malattia dopo la terapia primitiva, migliore sarà la sopravvivenza dopo la citoriduzione chirurgica secondaria (42-44).

Altri autori hanno unicamente precisato come la citoriduzione chirurgica completa con assenza di malattia macroscopica si associ ad un vantaggio in termini di sopravvivenza (42-45).

E' possibile che i tumori recidivati dopo un lungo intervallo libero da malattia abbiano un comportamento biologico diverso rispetto a quelli che recidivano più precocemente (42). In particolare, le recidive tardive possono spesso presentarsi come singole lesioni tumorali e non in forma di malattia disseminata e quindi trovano precisa indicazione nel trattamento di resezione chirurgica. Di contro, la chirurgia secondaria non sembra migliorare la sopravvivenza nelle pazienti dove il quadro è progredito durante o subito dopo il trattamento primitivo (46, 47).

Le ricerche nel settore della biologia molecolare e della genomica saranno molto importanti per la identificazione di nuovi bersagli molecolari per terapie mirate individuali.

### **2.4.3 Terapia palliativa**

#### Chirurgia palliativa

Il trattamento palliativo può qualche volta rappresentare il solo possibile approccio terapeutico, soprattutto per quelle pazienti con occlusione intestinale (2). La chirurgia può essere presa in considerazione a scopo palliativo in casi

accuratamente selezionati, soprattutto quando il quadro occlusivo persiste dopo 7-10 giorni di terapia conservativa e l'aspettativa di vita è superiore ai due mesi. Non vi è accordo in letteratura sui criteri clinici in grado di identificare le pazienti che possano beneficiare dell'approccio chirurgico. Fattori prognostici sfavorevoli per la chirurgia includono la presenza di una carcinomatosi peritoneale diffusa con disturbi della motilità intestinale, sedi multiple di ostruzione parziale (documentate con indagini radiologiche), masse addominali palpabili, metastasi epatiche, diffusione extra-addominale di malattia, ascite, o età > 65 anni con cachessia <sup>(44)</sup>. Krebs e Goplerud hanno proposto uno score prognostico basato su sei parametri (età, stato nutrizionale, stato tumorale, ascite, pregressa chemioterapia, pregressa radioterapia) che può aiutare il clinico nella selezione delle pazienti idonee per la chirurgia.

Qualora non sia eligibile per un approccio chirurgico palliativo, la paziente dovrebbe essere sottoposta ad un trattamento conservativo con drenaggio nasogastrico, nutrizione parenterale e trattamento farmacologico con diversi agenti, quali la morfina, il butil-bromuro di ioscina, l'aloferidolo e l'octreotide, da scegliere in base al quadro clinico. La gastrostomia endoscopica percutanea (PEG) può essere utile per la palliazione dell'occlusione di tenue in pazienti terminali.

Il trattamento di questa complicanza in pazienti pesantemente pretrattate è un problema clinico molto complesso.

## **2.5 Prognosi**

La prognosi del carcinoma ovarico è molto infausta, tanto che la sopravvivenza mediana complessiva a 5 anni dopo trattamento è del 49.7% secondo

i dati dell' Annual Report N°26 <sup>(8)</sup>.

Questo è dovuto soprattutto al fatto che nella maggior parte delle pazienti la diagnosi si ha nello stadio IIIC in cui la sopravvivenza a 5 anni dopo trattamento è del 32.5%

I fattori che maggiormente condizionano la prognosi del carcinoma ovarico sono:

- Lo stadio: secondo i dati dell'Annual Report n° 26 <sup>(8)</sup>, la sopravvivenza a 5 anni è del 89.6% nello stadio Ia e decresce progressivamente sino al 32.5% nello stadio IIIC (Tabella 4).

- Il grado istologico (Tabella 5a): nelle pazienti in stadio iniziale il grado istologico riveste grande importanza prognostica. Secondo l'Annual Report n° 26 la sopravvivenza a 5 anni nelle pazienti con malattia in stadio I-II è 90.3% per il grado G1, 79.7% per il grado G2, 75% per il grado G3 (Tabella 5b).

- L'istotipo (Tabella 2): nei tumori in stadio iniziale, il carcinoma indifferenziato ed il carcinoma a cellule chiare presentano un rischio di morte di 2.1 (IC 95%, 1.2-3.8) e di 1.3 (IC 95% 1.0-1.9) rispetto all'istotipo sieroso (Tabella 6a e 6b).

- La malattia residua dopo chirurgia (Tabella 7a) Nelle pazienti con malattia in stadio avanzato la malattia residua dopo chirurgia è il principale fattore prognostico. Secondo l'Annual Report n°26 la sopravvivenza a 5 anni nelle pazienti in stadio IIIC era 62.1% in assenza di malattia residua, 32.9% in presenza di residuo macroscopico < 2 cm, e 24.8% in presenza di malattia residua > 2 cm (Tabella 7b)

### **3. Obiettivo della tesi**

Lo scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare l'outcome clinico delle pazienti con tumore epiteliale dell'ovaio che hanno sviluppato una recidiva linfonodale apparentemente isolata dopo chirurgia e chemioterapia di prima linea a base di platino.

#### **4. Materiali e metodi**

Sono state revisionate le cartelle cliniche, compresi i dati chirurgici e anatomo-patologici, di 69 pazienti con carcinoma ovarico in risposta clinica o patologica completa dopo la terapia primaria e che hanno successivamente sviluppato una recidiva linfonodale apparentemente isolata diagnosticata con l' esame obiettivo, con l' ecografia, o con le metodiche diagnostiche per immagine (tomografia computerizzata [TC], risonanza magnetica [RM] o tomografia ad emissione di positroni [PET]/TC ) presso i Dipartimenti di Ginecologia e Ostetricia dell' Università di Pisa, Torino e Brescia tra il Maggio 1989 e l' Aprile 2007. I tumori borderline dell' ovaio sono stati esclusi dallo studio.

Lo stadio del tumore e la diagnosi istopatologica è stata determinata secondo i criteri della FIGO e il sistema di tipizzazione istologica dell' Organizzazione Mondiale della Sanità [OMS], rispettivamente. I tumori sono stati classificati in base al grado di differenziazione tumorale in ben differenziati [G1], moderatamente differenziati [G2] e poco differenziati [G3].

Le caratteristiche delle pazienti alla diagnosi iniziale (stadio FIGO, tipo istologico, grado istologico, presenza o assenza di ascite, malattia residua dopo la chirurgia iniziale, exeresi linfonodi pelvici e /o lombo-aortici durante la chirurgia iniziale, chemioterapia di prima linea, second-look chirurgico, chemioterapia di consolidamento) e al momento della recidiva linfonodale (sintomatologia alla ricaduta, indagini diagnostiche che hanno documentato la ricaduta, sede di recidiva linfonodale, trattamento della recidiva) sono state riportate per ogni caso.

Tutte le pazienti sono state seguite fino alla loro morte o fino al luglio 2009. Il

tempo mediano di follow-up delle sopravvissute è di 74.5 mesi (range, 26.8-240.6 mesi).

#### Analisi statistica

SPSS ver.13 Inc Chicago IL è stato usato per il calcolo statistico.

Il tempo dalla diagnosi iniziale alla morte o all' ultimo follow-up è stato definito sopravvivenza totale. Il tempo dalla documentazione della recidiva alla morte o all' ultimo follow-up è stato definito sopravvivenza dopo recidiva.

Il tempo alla ricaduta è stato calcolato dall' ultimo ciclo di chemioterapia nelle 65 pazienti che sono state sottoposte ad un trattamento postoperatorio e dalla chirurgia iniziale nelle 4 pazienti con malattia in I stadio che non hanno ricevuto trattamento adiuvante.

Le variabili prognostiche analizzate sono state lo stadio FIGO, il tipo istologico, il grado istologico, la presenza o assenza di ascite, l' exeresi dei linfonodi pelvici e lombo-aortici, la malattia residua dopo la chirurgia iniziale, l' exeresi dei linfonodi pelvici e paraaortici, la malattia residua dopo la chirurgia iniziale, il second-look chirurgico, la terapia di consolidamento, il tempo alla ricaduta, la sede e il trattamento della recidiva linfonodale.

La sopravvivenza globale e la sopravvivenza dopo recidiva sono state calcolate dal metodo del prodotto-limite. Il log-rank test è stato usato per correlare le sopravvivenze con le variabili prognostiche. La progressione logistica basata sul modello di Cox è stata usata per l' analisi multivariata delle variabili predittive di sopravvivenza.

## 5. Risultati

Le caratteristiche delle pazienti alla diagnosi sono riassunte nella Tabella 8. L'età mediana era 58 anni, lo stadio FIGO era III-IV in 52 (75%) pazienti, l'istotipo era sieroso in 52 (75%), il grado del tumore era scarsamente differenziato in 54 (78%), l'ascite era presente in 37 (53.6%), una exeresi dei linfonodi pelvici e/o lombo-aortici durante la chirurgia primaria era stata effettuata in 26 (38%) e la malattia residua dopo la chirurgia iniziale era > di 1 cm in 36 (52%) pazienti. La chemioterapia di prima linea è stata a base di platino e taxolo in 44 (62%) pazienti e il second-look chirurgico era stato eseguito in 34 (49%). Una chemioterapia di consolidamento era stata somministrata a 29 (42%) pazienti.

Le caratteristiche delle pazienti al momento della recidiva linfonodale sono riportate nella Tabella 9.

Il tempo alla ricaduta era > di 12 mesi in 44 (62%) pazienti ed i sintomi erano presenti in 3 (4%). La prima procedura diagnostica che ha individuato la recidiva è stata la TC in 47 (68%) pazienti, la sede della recidiva linfonodale era pelvica e/o lombo-aortica in 41 (59%) ed inguinale in 12 (17%), il trattamento della recidiva è stato la chemioterapia in 44 (64%) e l'associazione di un tempo chirurgico ed una chemioterapia in 22 (32%). Quattro (17%) delle 24 sottoposte a chirurgia citoreduzione secondaria avevano malattia intraperitoneale concomitante.

Delle 44 pazienti che sono state trattate solo con la chemioterapia, 3 (7%) sono ancora vive senza evidenza clinica di malattia, 4 (9%) sono ancora vive con evidenza clinica di malattia e 37 (84%) sono morte per il tumore.



Delle 22 pazienti trattate con chirurgia e chemioterapia, 8 (36%) sono ancora vive senza evidenza clinica di malattia, 6 (27%) sono ancora vive con evidenza clinica di malattia e 8 (36%) sono morte per il tumore.

Una paziente è stata sottoposta a sola chirurgia per recidiva linfonodale pelvica ed un' altra è stata trattata con chirurgia e radioterapia sulla regione para-aortica. Entrambe sono morte per il tumore dopo 6 e 50 mesi dalla recidiva linfonodale, rispettivamente.

La paziente che è stata sottoposta a radioterapia esclusiva per la recidiva linfonodale è ricaduta nella stessa sede 8 mesi più tardi e sta attualmente eseguendo chemioterapia di salvataggio.

Nella intera serie la sopravvivenza mediana dopo la recidiva linfonodale e la sopravvivenza globale erano 32.1 mesi e 62.9 mesi, rispettivamente (Fig. 1 e Fig.2). la sopravvivenza dopo la recidiva linfonodale correlava significativamente con il trattamento alla recidiva (chemioterapia da sola versus chirurgia + chemioterapia, mediana: 20.8 mesi versus non raggiunta,  $p= 0.0002$ ) (Fig.3a), e all' età della paziente (  $> 58$  anni versus  $\leq 58$  anni, mediana: 26.8 mesi versus 44 mesi,  $p= 0,02$  ) (Fig. 4a), ma non con lo stadio FIGO, il tipo istologico, la presenza o assenza di ascite, l'asportazione di linfonodi pelvici e/o lombo-aortici durante la chirurgia primaria, la malattia residua dopo chirurgia primaria al second-look, il trattamento di consolidamento, il tempo alla recidiva e la sede della recidiva linfonodale.

La sopravvivenza globale correlava significativamente con il trattamento alla recidiva (chemioterapia da sola versus chirurgia + chemioterapia, mediana: 45.4 mesi versus

non raggiunta,  $p= 0.0001$ ) (Fig. 3b), l'età della paziente (  $> 58$  anni versus  $\leq 58$  anni, mediana: 45.4 mesi versus 62.9 mesi,  $p= 0,03$ ) (Fig. 4b) e il tempo alla recidiva (  $\leq 12$  mesi versus  $> 12$  mesi, mediana: 45.4 mesi versus 66.9 mesi,  $p= 0.01$  ) (Fig. 5), ma non con lo stadio FIGO, il tipo istologico, la presenza o assenza di ascite, l'asportazione dei linfonodi pelvici e/o lombo-aortici durante la chirurgia primaria, la malattia residua dopo chirurgia iniziale, l' avere eseguito un second-look, il trattamento di consolidamento e la sede della recidiva linfonodale.

All' analisi multivariata, il tipo di trattamento alla recidiva era la variabile prognostica indipendente più importante sia per la sopravvivenza dopo la recidiva ( $p= 0.0003$ ) sia per la sopravvivenza globale ( $p= 0.0002$ ). Le pazienti trattate con chirurgia più chemioterapia avevano una riduzione del rischio di morte dopo la recidiva linfonodale del 72% ed una riduzione del rischio di morte dopo diagnosi di carcinoma ovario del 76%.

## 6. Discussione e conclusioni

Il carcinoma ovarico diffonde tramite per contiguità, per via peritoneale, linfatica e, più raramente, per la via ematica <sup>(33)</sup>. Il coinvolgimento dei linfonodi pelvici e/o lombo-aortici si verifica in circa il 4-25% delle donne con malattia apparentemente in I stadio, nel 20-50% di quelle in II stadio e nel 33-88% delle pazienti con malattia in stadio III-IV <sup>(33, 77-82)</sup>. Inoltre, negli stadi più avanzati, l'incidenza di metastasi linfonodali aumenta significativamente nell'istotipo sieroso, nei tumori scarsamente differenziati, in presenza di un grosso residuo tumorale e in rapporto al numero di linfonodi asportati <sup>(78-80, 82)</sup>. In uno studio randomizzato italiano comprendente 268 pazienti con carcinoma dell'ovaio macroscopicamente confinato alla pelvi, il numero dei linfonodi positivi all'esame istopatologico era maggiore nelle pazienti sottoposte a linfadenectomia sistematica pelvica e lombo-aortica rispetto a quelle sottoposte a solo sampling linfonodale (22% versus 9%),  $p= 0.007$  <sup>(82)</sup>. Tuttavia, dopo un follow-up mediano di 87,8 mesi, non è stata osservata differenza significativa in termini di rischio di progressione e di morte come neppure in termini di recidiva retroperitoneale tra i due bracci.

In uno studio randomizzato internazionale comprendente 427 pazienti con carcinoma dell'ovaio in stadio avanzato sottoposte a chirurgia citoriduttiva ottimale, le donne del braccio linfadenectomia aortica e pelvica sistematiche avevano una sopravvivenza libera da progressione a 5 anni migliore rispetto a quelle sottoposte a resezione dei linfonodi bulky (31.2% versus 21.6%, hazard ratio [HR] = 0.75, intervallo di confidenza [IC] 95%= 0.59-0.94,  $p= 0.01$  ) ma ciò non si traduceva in un miglioramento della sopravvivenza globale a 5 anni (48.5% versus 47%, HR= 0.97,

IC 95% = 0.74- 1.29, p=ns) (83).

Diversi autori hanno riportato che la sopravvivenza delle pazienti è migliore per lo stadio IIIC con solo interessamento retroperitoneale rispetto allo stadio IIIC con disseminazione intraperitoneale (79, 80, 84).

I dati della letteratura hanno mostrato che il carcinoma dell' ovaio recidiva in una percentuale che va dal 17 al 35% nelle pazienti in stadio iniziale dopo un intervallo mediano di 11-29 mesi (48, 85-87), e nel 30-75% delle pazienti con malattia in stadio avanzato in risposta completa dopo chemioterapia di prima linea con un intervallo mediano di 18 - 32 mesi (65, 69, 70, 88-91). La maggior parte delle recidive coinvolge la pelvi e l' addome, mentre metastasi retroperitoneali isolate sono rare. Metastasi ai linfonodi pelvici o paraortici generalmente si hanno in concomitanza con la presenza di carcinosi peritoneale e/o con recidive a distanza, (92). Le recidive isolate ai linfonodi inguinali (93, 94) o ascellari (95, 96) o sopraclaveari (48) sono aneddotiche.

Le metastasi linfonodali si verificano in un 15-37% delle pazienti con carcinoma dell' ovaio recidivante ma rappresentano la sola sede di recidiva in un 3-20% dei casi (65, 86-87, 89, 90, 97). I linfonodi più comunemente coinvolti sono quelli lombo-aortici (98-100) .

Le modalità di trattamento riportate in letteratura sono eterogenee per l' evoluzione del trattamento anti-neoplastico negli ultimi anni e per le diversità della storia clinica, del performance status e della presentazione clinica della malattia linfonodale. A tutt'oggi la migliore terapia non è stata ancora stabilita (92, 101).

Per esempio, nella serie di Blanchard e collaboratori (92), il trattamento di 20 pazienti con recidiva linfonodale isolata è consistito nella sola chemioterapia in 8 pazienti,

nella chirurgia seguita dalla chemioterapia in 5, dalla chemio-radioterapia in 2, dalla sola chirurgia in 2, dalla sola radioterapia in 2 e dalla chirurgia seguita dalla radioterapia in 1 paziente. Una risposta completa alla chemioterapia è stata riportata nel 55% delle pazienti, in contraddizione con precedenti studi sembravano suggerire una chemioresistenza delle metastasi linfonodali da carcinoma ovarico sono (101-108). Alcuni autori hanno raccomandato la terapia radiante (50-60 Gy), ma probabilmente non è efficace nel trattamento di pazienti con metastasi linfonodali voluminose dal momento che c'è una correlazione negativa tra percentuale di regressione e diametro del tumore (92, 109).

Non è ancora stato raggiunto un consenso riguardo al ruolo della chirurgia citoriduttiva secondaria nel carcinoma recidivante dell' ovaio e la letteratura disponibile è principalmente composta da studi retrospettivi (41- 44, 110-122). Un lungo intervallo libero da malattia dopo il trattamento primario (41-44, 111-117, 120 ), e una citoriduzione secondaria ottimale ( 41-44,113-118, 120-122) sono le più importanti variabili prognostiche per la sopravvivenza a lungo termine dopo questo approccio chirurgico. Un intervallo libero da malattia dai 6 ai 12 mesi riflette la sensibilità della malattia alla chemioterapia e predice una risposta favorevole ai trattamenti successivi e una prolungata sopravvivenza. La definizione di citoriduzione ottimale varia nelle diverse serie, ma le pazienti citoridotte a malattia microscopica sembrano avere la maggiore probabilità sopravvivenza (42, 44, 113-118, 121, 122). In molti studi sulla chirurgia citoriduttiva secondaria, la recidiva era addominale, ma gli autori non hanno specificato se la sede fosse linfonodale o extra linfonodale (112, 120) o se questa fosse associata con altre sedi di recidiva (42, 44, 110, 111, 123). Le pazienti che si presentano con una recidiva

linfonodale isolata hanno spesso un intervallo libero da malattia più lungo di sei mesi, una malattia localizzata, un elevato performance status (buone condizioni generali), una massa tumorale limitata e perciò possono frequentemente essere candidate al trattamento chirurgico <sup>(98)</sup>. Comunque, in letteratura sono disponibili pochi dati sulla chirurgia citoriduttiva in questo tipo di pazienti <sup>(92, 98-100, 124)</sup>.

Uzan e collaboratori <sup>(99)</sup> hanno valutato retrospettivamente 12 pazienti che hanno sviluppato una recidiva esclusivamente a livello linfonodale dopo un intervallo libero da malattia maggiore di 6 mesi dal trattamento primario e che sono state sottoposte a resezione chirurgica macroscopicamente completa delle metastasi linfonodali seguita da chemioterapia o radioterapia. Dopo un follow up mediano di 50 mesi, 3 pazienti erano morte di tumore, 3 erano vive con malattia persistente e 6 erano vive e libere da malattia, con una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di recidiva del 71%. Benedetti, Panici e collaboratori <sup>(100)</sup> hanno analizzato 48 pazienti con reperti radiografici suggestivi di recidiva linfonodale dopo un intervallo libero da malattia maggiore di 6 mesi. Otto casi (17%) erano stati considerati non candidabili alla chirurgia per la presenza di ascite, metastasi a distanza o malattie cardiovascolari. Dopo una stadiazione laparoscopica, una citoriduzione secondaria microscopicamente completa è stata eseguita in 29 (83%) delle 40 donne considerate adatte all' intervento chirurgico. Nessuna paziente aveva ricevuto chemioterapia di salvataggio prima della chirurgia, ma dopo l' intervento tutte le pazienti sono state sottoposte a trattamento adiuvante. Dopo un follow up mediano di 26 mesi dalla diagnosi della recidiva, delle 29 pazienti sottoposte alla chirurgia citoriduttiva, 18 (62.1%) erano vive senza evidenza di malattia, 9 (31.3%) erano vive

con malattia e 2 erano morte di tumore, con una sopravvivenza stimata a 5 anni dell' 87%. Al contrario delle 11 pazienti non candidabili per chirurgia, 5 (45.5%) erano vive con la malattia e 6 (54.5%) erano morte per il tumore dopo un follow up mediano di 18 mesi.

Santillan collaboratori<sub>(98)</sub> hanno riportato la loro esperienza con la chirurgia citoriduttiva secondaria per recidiva linfonodale isolata in 25 pazienti un intervallo libero da malattia maggiore di 6 mesi. Il trattamento pre-operatorio con da chemioterapia e/o radioterapia era stato eseguito solo in 4 donne, mentre il trattamento post-chirurgico era stato somministrato a 23 pazienti (chemioterapia in 15, chemioterapia e radioterapia in 4, sola radioterapia in 4). La sopravvivenza mediana dalla recidiva era stata 37 mesi e la sopravvivenza globale mediana dalla diagnosi iniziale era stata 61 mesi. In questa serie la sopravvivenza totale mediana dalla diagnosi iniziale (61 mesi) era migliore rispetto a quella riportata per le pazienti con recidiva platino-sensibile trattate con sola terapia a base di platino (da 26-38 mesi) <sub>(60-63)</sub>,

Nel nostro studio retrospettivo, una chirurgia citoriduttiva secondaria è stata eseguita in 24 (35%) pazienti delle 69 con recidiva linfonodale apparentemente isolata diagnosticata con esame clinico e metodiche di diagnostica per immagine. In accordo con precedenti studi della letteratura, la sopravvivenza dopo la recidiva così come la sopravvivenza globale erano significativamente migliori nelle pazienti sottoposte a chirurgia più chemioterapia rispetto a quelle trattate con sola chemioterapia (mediana, non raggiunta versus 20.8 mesi,  $p= 0.0002$  e non raggiunta versus 45.4 mesi,  $p= 0.0001$ , rispettivamente). Il trattamento alla recidiva era la

variabile prognostica indipendente più importante. Le pazienti che erano trattate con chirurgia più chemioterapia avevano una riduzione del rischio di morte dopo la recidiva linfonodale del 72% ed una riduzione del rischio di morte complessivo dopo diagnosi del carcinoma ovario del 76%.

In conclusione, il trattamento del carcinoma ovario recidivante dipende da diversi fattori, tra cui la sede della ricaduta, il performance status, la risposta alla prima linea di chemioterapia e l'intervallo libero da platino <sup>(92)</sup>. Quando fattibile, una chirurgia citoreducitrice secondaria in caso di recidiva linfonodale apparentemente isolata si associa ad un outcome clinico favorevole.



## 7. Bibliografia

1. Gadducci A, Landoni F, Maggino T, Romagnolo C, Sartori E, Zola P: Tumori epiteliali dell'ovaio. In "Percorsi clinici in Ginecologia Oncologica. Gruppo Editoriale EDITEAM 2007, 118-150.
2. Società Italiana di Oncologia Ginecologica. Manuale di Ginecologia Oncologica. UTET Torino, Seconda Edizione .
3. Raspagliesi F , Gadducci A, Franchi M: Carcinoma dell'ovaio. In: Raspagliesi F, Gadducci A, Franchi M: "Requisiti minimi per il trattamento delle neoplasie ginecologiche ", Gruppo editoriale EDITEAM, 2007; 87-100).
4. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. Gynecol. Oncol. 2005; 97: 519-23.
5. Guppy AE, Nathan PD, Rustin GJ. Epithelial ovarian cancer: a review of current management. Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) 2005; 17: 399-411.
6. Menon U, Skates SJ, Lewis S, Rosenthal AN, Rufford B, Sibley K, Macdonald N, Dawnay A, Jeyarajah A, Bast RC Jr, Oram D, Jacobs IJ. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 7919-26.
7. La Vecchia C. Epidemiology of ovarian cancer: a summary review. Eur. J. Cancer Prev. 2001; 10: 125-9.

8. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HYS, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the ovary. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2006; 95 (Suppl.): S161-92.
9. Chiaffarino F, Pelucchi C, Parazzini F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Conti E, Montella M, La Vecchia C. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann. Oncol* 2001; 12: 337-41.
10. La Vecchia C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998- 2004. *Eur J Cancer Prev.* 2006; 15:117-248.
11. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 650-5.
12. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 32-8.
13. Rodriguez GC, Nagarsheth NP, Lee KL, Bentley RC, Walmer DK, Cline M, Whitaker RS, Isner P, Berchuck A, Dodge RK, Hughes CL. Progestin induced apoptosis in the Macaque ovarian epithelium: differential regulation of transforming growth factor-beta. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 50-60.

14. Gadducci A, Cosio S, Gargini A, Genazzani AR. Sex-steroid hormones, gonadotropin and ovarian carcinogenesis: a review of epidemiological and experimental data. *Gynecol. Endocrinol.* 2004; 19: 216-28.
15. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1774-86.
16. Konishi I, Kuroda H, Mandai M. Review: gonadotropins and development of ovarian cancer. *Oncology* 1999; 57 (Suppl. 2): 45-8.
17. Anderson SM, Dimitrievich E. Ovulation induction for infertility: is it safe or not?. *S. D. J. Med.* 1996; 49: 419-21.
18. Parazzini F, Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Montella M, La Vecchia C. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer. *Hum Reprod.* 2001;16:1372-5.
19. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155: 217-24. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155: 217-24.
20. Gadducci A, Fanucchi A, Cosio S, Genazzani AR. Hormone replacement therapy and gynaecological cancer. *Anticancer Res.* 1997; 17: 3793-8.

21. Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climateric medicine.II. Hormone replacement therapy and cancer. *Maturitas* 2001; 40: 117-30.
22. Bosetti C, Altieri A, La Vecchia C. Diet and environmental carcinogenesis in breast /gynaecological cancer. *Curr. Opinion. Obstet Gynecol.* 2002; 14: 13-8.
23. Narod SA, Boyd J. Current understanding of the epidemiology and clinical implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for ovarian cancer. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2002; 14: 19-26.
24. Narod SA. Hormonal prevention of hereditary breast cancer. *Ann. N.Y. Sci.* 2001; 952: 36-43.
25. Sharma A, James M, Donaldson A, Fox R. Hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome: combined risk of gastrointestinal and gynaecological cancer. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2001; 108: 671-72.
26. Huusko P, Castren K, Launonen V, Soini Y, Paakkonen K, Leisti J, Vahakangas K, Winqvist R. Germ-line TP53 mutations in Finnish cancer families exhibiting features of the Li-Fraumeni syndrome and negative for BRCA1 and BRCA2. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1999; 112: 9-14.
27. De Palo G. Neoplasie dell' apparato genitale femminile: neoplasie epiteliali. Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, Valagussa P (Eds): "Medicina Oncologica", Ottava Edizione. Milano, Casa Editrice Masson, 2007 pag 1239-125

28. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D. Tumori dell'ovaio. In Ginecologia e Ostetricia, Editore SEU, 2001 pag 724-776.
29. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. Am. J. Pathol. 2004; 164: 1511-8.
30. Rufford BD, Jacobs IJ. Ovarian cysts in postmenopausal women. RCOG Green Top Guidelines 2003; 34: 1-8.
31. Colombo N, Chiari S, Maggioni A, Bocciolone L, Torri V, Mangioni C. Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: Conservative surgery and role of adjuvant therapy. Gynecol. Oncol. 1994; 55: S47-S51.
32. Zanetta G, Rota G, Chiari S, Bonazza C, Bratina G, Torri V, Mangioni C. The accuracy of staging: an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. Ann. Oncol. 1998; 9: 1097-101.
33. Hoskins WJ. Surgical staging and cytoreductive surgery of epithelial ovarian cancer. Cancer 1993; 71 (Suppl.): 1534-40.
34. Griffiths CT. Surgical cytoreduction of ovarian cancer. In: "Multimodal Treatment of Ovarian Cancer" (Conte PF, Ragni N, Rosso R, Vermorken JB eds), Raven Press, New York, 1989: 133-41).
35. Griffiths CT, Finkler NJ. Surgery for carcinoma of the ovary: Extrapelvic cytoreduction. In: "Gynecologic Oncology" (Coppleson M Ed.), Edinburgh, Scotland, Churchill, Livingstone, 1992: 313-33.

36. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Cutillo G, Greggi S, Mancuso S. The pelvic retroperitoneal approach in the treatment of advanced ovarian carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1996; 897: 532-8. The pelvic retroperitoneal approach in the treatment of advanced ovarian carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1996; 897: 532-8.
37. van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, Lacave AJ, Nardi M, Renard J, Pecorelli S. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 629-34.
38. van der Burg ME, Vergote I; Gynecological Cancer Group of the EORTC. The role of interval debulking surgery in ovarian cancer. *Curr Oncol Rep.* 2003; 5: 473-81
39. Vergote I. Role of surgery in ovarian cancer: an update. *Acta Chir Belg.* 2004; 104: 246-56
40. Vergote I, van Gorp T, Amant F, Neven P, Berteloot P. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Oncology (Williston Park).* 2005; 19:1615-22
41. Janicke F, Holscher M, Kuhn W, von Hugo R, Pache L, Siewert JR, Graeff H. Radical surgical procedure improves survival times in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992; 70: 2129-36.

42. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma". *Cancer* 2000; 88: 144-153.
43. Segna RA, Dottino PR, Mendeli JP et al.: Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7 (Suppl. 2): (abstract 023).
44. Gadducci A, Iacconi P, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Riccardo Genazzani A. Complete salvage surgical cytoreduction improves further survival of patients with late recurrent ovarian cancer". *Gynecol Oncol* 2000; 79: 344-9.
45. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT. Secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: non responders to first-line therapy. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 1-5.
46. Rose PG: Surgery for recurrent ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000; 27 (Suppl. 7): 17-23) .
47. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, Vermorken JB, Torri V, Mangioni C, Pecorelli S, Lissoni A, Swart AM; International Collaborative Ovarian Neoplasm 1; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Collaborators-Adjuvant ChemoTherapy un Ovarian Neoplasm. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of

- adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2003; 95: 105-12.
48. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, Franchi M, Tateo S, Zanetta G, Scarfone G, Giurgea L, Timmers P, Coens C, Pecorelli S; EORTC-ACTION collaborators. European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:113-25.
49. Conte PF, Cianci C, Gadducci A. Up-date in the management of advanced ovarian carcinoma. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 1999; 32: 49-58.
50. Advanced Ovarian Cancer Trialist Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: An overview of randomized clinical trials. Br. Med. J. 1991; 303: 884-93.
51. The Ovarian Cancer Meta-Analysis Group. Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis. J. Clin. Oncol. 1991; 9: 1668-74.
52. A'Hern RP, Gore ME. Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer. J. Clin. Oncol. 1995; 13: 726-32.



53. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). *Semin. Oncol.* 1996; 23: 40-7.
54. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, Stuart G, Kaye S, Vergote I, Blom R, Grimshaw R, Atkinson RJ, Swenerton KD, Trope C, Nardi M, Kaern J, Tumolo S, Timmers P, Roy JA, Lhoas F, Lindvall B, Bacon M, Birt A, Andersen JE, Zee B, Paul J, Baron B, Pecorelli S. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 699-708.
55. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, de Swart CA, Hirsch FR, Lund B, van Houwelingen HC. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 3084-92.
56. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Moebus V, Costa S, Bauknecht T, Richter B, Warm M, Schroder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C, Emons G, Wagner U, Kuhn W, Pfisterer J. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-

- line treatment of ovarian cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2003; 95: 1320-30.
57. Ozols RF. Paclitaxel (Taxol)/carboplatin combination chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. Semin. Oncol. 2000; 27: 3-7.
58. Piccart MJ, Du Bois A, Gore ME, Neijt JP, Pecorelli S, Pujade-Lauraine E. A new standard of care for treatment of ovarian cancer. Eur. J. Cancer 2000; 36: 10-2.
59. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 3194-200.
60. Colombo N, Parma G, Bocciolone L, Franchi D, Sideri M, Maggioni A. Medical therapy of advanced malignant epithelial tumours of the ovary. Forum 2000; 10: 323-32.
61. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, Alvarez RD, Kucera PR, Small JM. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 2000; 18: 106-15. [GOG 132]
62. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women

- with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet*. 2002;360:505-15 [ICON 3].
63. Sandercock J, Parmar MKB, Torri V, Quian W. First-line treatment for advanced ovarian cancer: paclitaxel, platinum and the evidence. *Br. J. Cancer* 2002; 87: 815-24.
64. Bookman MA, for the Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg). GOG0182- ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, 2006: abstract 5002.
65. Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Zola P, Landoni F, Fanucchi A, Palai N, Alessi C, Ferrero AM, Cosio S, Cristofani R. Analysis of failures after negative second-look in patients with advanced ovarian cancer: an Italian Multicenter Study. *Gynecol. Oncol* 1998; 68: 150-5.
66. Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi: tumori della mammella, del polmone, del colon-retto, della prostata e ginecologici. I carcinomiovarici. *Linen guida dell'Istituto Tumori Toscano*. Luglio 2005, pp1-15.
67. McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin. Oncol*. 1998; 25: 340-348.

68. Ozols RF. Current controversies in ovarian cancer: maintenance chemotherapy and neoadjuvant chemotherapy as standard care. In Perry MC, editor. American Society of Clinical Oncology, 2004: Educational Book, 40 th Annual Meeting, June 5-8 2004, New Orleans, LA Spring 2004; Alexandria (VA) p 268-75.
69. Gadducci A, Cosio S, Conte PF, Genazzani AR.. Consolidation and maintenance treatments for patients with advanced epithelial ovarian cancer in complete response after first-line chemotherapy: a review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 55: 153-66.
70. Thigpen Jt. Current controversial in ovarian cancer: maintenance chemotherapy as standard care. In Perry MC, editor. American Society of Clinical Oncology, 2004: Educational Book, 40 th Annual Meeting, June 5-8 2004, New Orleans, LA Spring 2004; Alexandria (VA) p 281-4.
71. Gadducci A, Katsaros D, Zola P, Scambia G, Ballardini M, Pasquini E, Fertonani C, Maggi L, Pecorelli S, Conte PF; Members of the After-6 Italian Cooperative Group. Weekly low-dose paclitaxel as maintenance treatment in patients with advanced ovarian cancer who had microscopic residual disease at second-look surgery after 6 cycles of paclitaxel/platinum-based chemotherapy: results of an open noncomparative phase 2 multicenter Italian study (After-6 Protocol 2). Int J Gynecol Cancer. 2009;19:615-9.
72. Rustin JG, van der Burg ME. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus

- delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). J Clin Oncol 2009, 27, 18s (suppl. abstr.1).
73. Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictor of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. Ann Oncol 1997; 8: 936-8
74. Markman M: Single agent carboplatin is the treatment of choice in recurrent , potentially platinum sensitive epithelial ovarian cancer. Educational Book Am Clin Oncol, 2002:521-2)
75. Gadducci A, Conte P, Cianci C, Negri S, Genazzani AR. Treatment options in patients with recurrent ovarian cancer. Anticancer Res 2001; 21: 3557-64.
76. Pujade-Lauraine E, Mahner S, Kaern J, Gebiski V, Heywood M, Vasey P, Reinthaller A, Vergote I, Pignata S, Ferrero A. A randomized, phase III study of carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (OC): CALYPSO study of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg).
77. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. Gynecol Oncol 1991;40:103–6
78. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, di Re E. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. Gynecol Oncol. 1996 ;62:360-5.

79. Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, Conte PF. Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1997 ;65:467-72
80. Di Re F, Baiocchi G. Value of lymph node assessment in ovarian cancer: Status of the art at the end of the second millennium. *Int J Gynecol Cancer.* 2000 ;10:435-442.
81. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, Pomel C, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. 2003 ;197: 198-205
82. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, Rossi RS, Chiari S, Campagnutta E, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Calcagno M, Scambia G, Fossati R, Floriani I, Torri V, Grassi R, Mangioni C. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer.* 2006 ;95:699-704.
83. Benedetti Panici PL, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, Tamussino K, Winter R, Pellegrino A, Greggi S, Angioli R, Mancini N, Scambia G, Dell'Anna T, Fossati R, Floriani I, Rossi RS, Grassi R, Favalli G, Raspagliesi F, Giannarelli D, Martella L, Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005 ;97:560-6

84. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to Stage I/II patients and superior survival to other Stage III patients. *Cancer* 1998; 83: 1555–60
85. Rubin SC, Wong GY, Curtin JP, Barakat RR, Hakes TB, Hoskins WJ. Platinum-based chemotherapy of high-risk stage I epithelial ovarian cancer following comprehensive surgical staging. *Obstet Gynecol.* 1993;82:143-7
86. Raymond E, Drolet Y, Marpeau L, Louvet C, Cady J, Tessier C, Faivre S, Ouellet P, Lavoie A, Rioux E, de Gramont A, Krulik M.. Long-term follow-up after adjuvant chemotherapy in completely resected early stage ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72:181–90
87. Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Zola P, Landoni F, Fanucchi A, Stegher C, Alessi A, Buttitta F, Bergamino T. Analysis of failures in patients with stage I ovarian cancer: an Italian multicenter study. *Int. J Cancer* 1997; 7: 445-50.
88. Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB, Markman M, Cain JM, Lewis JL Jr. Recurrence after negative second-look laparotomy for ovarian cancer: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 ;159:1094-8
89. Podratz KC, Malkasian GD Jr, Wieand HS, Cha SS, Lee RA, Stanhope CR, Williams TJ. Recurrent disease after negative second-

- look laparotomy in stages III and IV ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1988 ;29:274-82
90. Kikkawa F, Kawai M, Mizuno K, Ishikawa H, Kojima M, Maeda O, Tamakoshi K, Suganuma N, Tomoda Y, Hattori S, et al. Recurrence of epithelial ovarian carcinoma after clinical remission. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;38: 65-9
  91. Mano MS, Awada A, Minisini A, Atalay G, Lago LD, Cardoso F, Piccart M. Remaining controversies in the upfront management of advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 14: 707-20.
  92. Blanchard P, Plantade A, Pagès C, Afchain P, Louvet C, Tournigand C, de Gramont A. Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: outcomes and prognostic factors. *Gynecol Oncol.* 2007; 104:41-5.
  93. Kehoe S, Luesley D, Rollason T. Ovarian carcinoma presenting with inguinal metastatic lymphadenopathy 33 months prior to intra-abdominal disease. *Gynecol Oncol.* 1993 ;50:128-30
  94. Scholz HS, Lax S, Tamussino KF, Petru E. Inguinal lymph node metastasis as the only manifestation of lymphatic spread in ovarian cancer: A case report. *Gynecol Oncol.* 1999; 75: 517-8.
  95. Orris BG, Geisler JP, Geisler HE. Ovarian carcinoma metastatic to bilateral axillary lymph nodes. A case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999;20: 189-90.



96. Recine MA, Deavers MT, Middleton LP, Silva EG, Malpica A. Serous carcinoma of the ovary and peritoneum with metastases to the breast and axillary lymph nodes: a potential pitfall. *Am J Surg Pathol.* 2004 ;28: 1646-51
97. Landoni F, Pelligrino A, Cormio G, Milani R, Maggioni A, Mangioni C. Platin-based chemotherapy and salvage surgery in recurrent ovarian cancer following negative second-look laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 ; 77:233–7
98. Santillan A, Karam AK, Li AJ, Giuntoli R 2nd, Gardner GJ, Cass I, Karlan BY, Bristow RE. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;104: 686-90
99. Uzan C, Morice P, Rey A, Pautier P, Camatte S, Lhomme C, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D. Outcomes after combined therapy including surgical resection in patients with epithelial ovarian cancer recurrence(s) exclusively in lymph nodes. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11:658-64.
100. Benedetti Panici P, Perniola G, Angioli R, Zullo MA, Mancini N, Palaia I, Bellati F, Plotti F, Calcagno M, Basile S. Bulky lymph node resection in patients with recurrent epithelial ovarian cancer: impact of surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2007; 17:1245-51.
101. Morice P, Joulie F, Rey A, Atallah D, Camatte S, Pautier P, Thoury A, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D. Are nodal metastases in

- ovarian cancer chemoresistant lesions? Analysis of nodal involvement in 105 patients treated with preoperative chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:169–74
102. Wu PC, Qu JY, Lang JH, Huang RL, Tang MY, Lian LJ. Lymph node metastasis from ovarian cancer: a preliminary survey of 74 cases of lymphadenectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1103–8
103. Di Re F, Fontanelli R, Raspagliesi F, Di Re E. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy in cancer of the ovary. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 131–4
104. Burghardt E, Winter R. The effect of chemotherapy on lymph node metastases in ovarian cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 167–71
105. Wu PC, Lang JH, Huang RL, et al. Lymph node metastasis and retroperitoneal lymphadenectomy in ovarian cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 143–55.
106. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 328–37.
107. Baiocchi G, Grosso G, Di Re E, Fontanelli R, Raspagliesi F, Di Re F. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy at second-look laparotomy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 151–6.

108. Zinzindohoue C, Lujan R, Boulet S, Spirito C, Bobin JY. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy in epithelial ovarian cancer. Report of a series of 86 cases. *Ann Chir* 2000; 125: 163–72.
109. Fujiwara K, Suzuki S, Yoden E, Ishikawa H, Imajo Y, Kohno I. Local radiation therapy for localized relapsed or refractory ovarian cancer patients with or without symptoms after chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2002; 12: 250-6.
110. Vaccarello L, Rubin SC, Vlamis V, Wong G, Jones WB, Lewis JL, Hoskins WJ. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response. *Gynecol Oncol*. 1995;57: 61-5.
111. Tay EH, Grant PT, Gebiski V, Hacker NF. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2002; 99:1008-13.
112. Zang RY, Li ZT, Zang ZY, Cai SM. Surgery and salvage chemotherapy for Chinese women with recurrent advanced epithelial ovarian carcinoma: A retrospective case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 419–27.
113. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Aksan G, Celik NY, Dursun P, Salman MC, Yuce K, Kucukali T. The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer: Hacettepe University experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194: 49-56.

114. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, Venkatraman ES, Aghajanian C, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Barakat RR. et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006; 106: 1933-9.
115. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer*. 2005; 92: 1026-32.
116. Tebes SJ, Sayer RA, Palmer JM, Tebes CC, Martino MA, Hoffman MS. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007; 106: 482-7.
117. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, Giuntoli RL 2nd, Gardner GJ, Armstrong DK, Bristow RE. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer*. 2007; 109: 685-91.
118. Harter P, Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schröder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl HG, Breitbach GP, Tanner B, Sehouli J; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Committee; AGO Ovarian Cancer Study Group. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische

- Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 1702-10.
119. (Kuhn W, Schmalfeldt B, Pache L, Späthe K, Ulm K, Renziehausen K, Nöschel H, Canzler E, Richter B, Kroner M, Tilch G, Janicke F, Graeff H. Disease-adapted relapse therapy for ovarian cancer: results of a prospective study. : *Int J Oncol*. 1998; 13: 57-63.
120. Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2001;83:504-12.
121. Zang RY, Li ZT, Tang J, Cheng X, Cai SM, Zhang ZY, Teng NN. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? *Cancer*. 2004; 100: 1152-61
122. Benedetti Panici P, De Vivo A, Bellati F, Mancini N, Perniola G, Basile S, Muzii L, Angioli R. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14: 1136-42
123. Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK, Wahl RL, Montz FJ. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 519–28.
124. Fontanelli R, Jin R, Grosso G. Second surgical treatment of retroperitoneal persistent disease in epithelial ovarian cancer. *Tumori*. 1996 ;82:81-4

125. . Benedetti Panici P, Scambia G, Baiocchi G et al. Technique and feasibility of systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy for gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 1991;1:133–40 .
126. Benedetti Panici P, Angioli R. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:529–51

## 8. Appendice

**Tabella 1:** *Distribuzione del carcinoma ovarico in funzione dell'età, Annual Report n. 26*

<b>Gruppi di età</b>	<b>Pazienti</b>	<b>%</b>
<b>15-29</b>	<b>164</b>	<b>2,8</b>
<b>30-39</b>	<b>421</b>	<b>7,1</b>
<b>40-49</b>	<b>1147</b>	<b>19,5</b>
<b>50-59</b>	<b>1549</b>	<b>26,3</b>
<b>60-69</b>	<b>1431</b>	<b>24,3</b>
<b>70-79</b>	<b>943</b>	<b>16</b>
<b>80+</b>	<b>236</b>	<b>4</b>
<b>Totale</b>	<b>5891</b>	<b>100.0</b>

(Modificata da Heintz et al, 2006 [8])

***Tabella 2. Classificazione istopatologica del tumore epiteliale dell'ovaio***

- Sieroso
  - a. Benigno
  - b. Border-line
  - c. Maligno
- Mucinoso
  - a. Benigno
  - b. Border-line
  - c. Maligno
- Endometrioide
  - a. Benigno
  - b. Border-line
  - c. Maligno
- A cellule chiare
  - a. Benigno
  - b. Border-line
  - c. Maligno
- Di Brenner
  - a. Benigno
  - b. Border-line
  - c. Maligno
- Epiteliale misto
  - a. Benigno
  - b. Border-line
  - c. Maligno
- Indifferenziato a piccole cellule
- Non classificato



**Tabella 3. Stadiazione F.I.G.O. del carcinoma ovarico (1988)**

**Stadio I** : Tumore limitato alle gonadi

- **Ia** Tumore limitato ad un ovaio; assenza di vegetazioni sulla superficie esterna della neoplasia; capsula integra; Assenza di ascite; citologia peritoneale negativa
- **Ib** Tumore limitato ad entrambe le ovaie; assenza di vegetazioni sulla superficie esterna della neoplasia; capsula integra; assenza di ascite; citologia peritoneale negativa
- **Ic** Tumore allo stadio Ia o Ib con vegetazioni sulla superficie di una o entrambe le ovaie. Rottura della capsula (spontanea o intraoperatoria); ascite positiva per cellule neoplastiche o con citologia peritoneale positiva

**Stadio II** : Il tumore, che interessa una o entrambe le ovaie, è esteso all' utero, alle salpingi o ad altre strutture pelviche.

- **Ila** diffusione e/o metastasi all' utero e/o alle salpingi.
- **Ilb** diffusione ad altri tessuti pelvici
- **Ilc** Tumore in stadio IIa o IIb, ma con vegetazioni sulla superficie di una o entrambe le ovaie o capsula rotta o ascite positiva per cellule neoplastiche o con citologia peritoneale positiva

**Stadio III** : Il tumore interessa una o entrambe le ovaie, con impianti peritoneali al di fuori della pelvi e/o con linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi. Il tumore è limitato alla pelvi, ma è presente una diffusione neoplastica confermata istologicamente all' intestino tenue o all' omento. Presenza di metastasi superficiali

della glissoniana epatiche.

- **IIIa** Tumore macroscopicamente limitato alla pelvi, linfonodi negativi, impianti microscopici sulla superficie peritoneale addominale .
- **IIIb** Il tumore interessa una o entrambe le ovaie, linfonodi negativi, presenti impianti macroscopici di diametro inferiore ai 2 cm sulla superficie peritoneale addominale
- **IIIc** Impianti peritoneali addominali di diametro superiore ai 2 cm e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi.

**Stadio IV** : Il tumore interessa una o entrambe le ovaie con metastasi a distanza. Se è presente versamento pleurico, questo deve essere citologicamente positivo per classificare il tumore allo stadio IV. La presenza di metastasi parenchimali epatiche fa classificare il tumore allo stadio IV.

**Tabella 4. Sopravvivenza a 5 anni nel carcinoma ovarico in funzione dello stadio F.I.G.O. (Annual Report n 26)**

Stadio FIGO	Numero pazienti	Sopravvivenza a 5 anni (%)
Ia	<b>632</b>	<b>89.6</b>
Ib	<b>69</b>	<b>86.1</b>
Ic	<b>663</b>	<b>83.4</b>
IIa	<b>72</b>	<b>70.7</b>
IIb	<b>93</b>	<b>65.5</b>
IIc	<b>241</b>	<b>74.1</b>
IIIa	<b>128</b>	<b>46.7</b>
IIIb	<b>271</b>	<b>41.5</b>
IIIc	<b>2030</b>	<b>32.5</b>
IV	<b>626</b>	<b>18.6</b>

(Modificata da Heintz et al, 2006 [8])

**Tabella 5a. Classificazione del carcinoma ovario in base al GRADO di differenziazione istologica**

- **G1** Ben differenziato: tumore ghiandolare o epiteliale con proliferazioni che non superano i tre strati di cellule e senza elevata anaplasia
- **G2** Moderatamente differenziato: tumore con focolai solidi ghiandolari o papillari, modesti segni di anaplasia e atipie cellulari
- **G3** Scarsamente differenziato: tumore prevalentemente solido con elevata atipica e anaplasia cellulare

**Tabella 5b. Sopravvivenza a 5 anni nel carcinoma ovarico sulla base del grado di differenziazione F.I.G.O. per i carcinomi in primo stadio (Annual Report n°26)**

GRADO ISTOLOGICO	N°pazienti	Età media (anni)	Sopravvivenza a 5 anni (%)	Hazard ratio (IC 95%)
<b>G1</b>	497		90.3	
<b>G2</b>	488		79.7	
<b>G3</b>	488		75	
<b>sconosciuto</b>	364		83.8	

(Modificata da Heintz et al, 2006 [8])

**Tabella 6a.** *Sopravvivenza a 5 anni nel carcinoma ovarico sulla base del tipo istologico per tutti gli stadi F.I.G.O. (Annual Report n°26)*

<b>TIPO ISTOLOGICO</b>	<b>N°pazienti</b>	<b>Sopravvivenza a 5 anni (%)</b>	<b>Hazard ratio (IC 95%)</b>
<b>Sieroso</b>	2653	41	
<b>Mucinoso</b>	579	65.4	
<b>Endometrioide</b>	774	64.8	
<b>A cellule chiare</b>	4.09	63.6	
<b>Indifferenziato</b>	259	36.3	
<b>Misto</b>	259	55	

(Modificata da Heintz et al, 2006 [8])

**Tabella 6b.** *Sopravvivenza a 5 anni nel carcinoma ovarico sulla base del tipo istologico nel I stadio (I-II) F.I.G.O. (Annual Report n° 26)*

<b>TIPO ISTOLOGICO</b>	<b>N°pazienti</b>	<b>Sopravvivenza a 5 anni (%)</b>	<b>Hazard ratio (IC 95%)</b>
<b>Sieroso</b>	852	83.9	
<b>Mucinoso</b>	697	90.1	
<b>Endometrioide</b>	472	86.5	
<b>A cellule chiare</b>	286	81.5	
<b>Indifferenziato</b>	48	64.7	
<b>Misto</b>	117	78.8	

(Modificata da Heintz et al, 2006 [8])

**Tabella 7a. Volume di malattia residua dopo la chirurgia**

- Assente: non masse, né citologia, né biopsie positive.
- Microscopica: citologia peritoneale e/o biopsie positive.
- Inferiore a 1cm
- Da 1 a 2 cm
- Da 2 a 5 cm
- Superiore a 5 cm

**Tabella 7b. Sopravvivenza a 5 anni nel carcinoma ovarico in base alla malattia residua dopo chirurgia primaria (Annual Report n° 26)**

<b>MALATTIA RESIDUA (M.R.) DOPO L'INTERVENTO CHIRURGICO</b>	<b>N° pazienti</b>	<b>Sopravvivenza a 5 anni (%)</b>	<b>Hazard ratio (IC 95%)</b>
<b>Assenza di malattia microscopica</b>	73	63.5	
<b>Assenza di malattia macroscopica</b>	285	62.1	
<b>M.R. &lt; 2 cm</b>	32.9	32.9	
<b>M.R. &gt; 2cm</b>	24.8	24.8	
<b>Sconosciuto</b>	29.1	29.1	

(Modificata da Heintz et al, 2006 [8])

**Tabella 8.****Caratteristiche delle pazienti alla diagnosi**

Età mediana: 58 anni (range 34 - 78 anni).

<b>Stadio</b>	<b>n° pazienti</b>
I	11
II	6
III	46
IV	6

<b>Grado del tumore</b>	<b>N° pazienti</b>
G1	2
G2	13
G3	54

<b>Tipo istologico</b>	<b>N° pazienti</b>
sieroso	52
endometrioide	12
indifferenziato	3
a cellule chiare	1
misto	1

<b>Ascite</b>	<b>N° pazienti</b>
Sì	37
No	32

<b>Linfoadenectomia pelvica e/o paraaortica durante la chirurgia primaria</b>	<b>N° pazienti</b>
Sì	26
No	43

Malattia residua	N° pazienti
0	22
<1	11
>1	36

Chemioterapia di prima linea*	N° pazienti
CBDCA + TAX	40
CBDCA/CDDP	8
PEC	5
PC	9
EPIDX+ TAX + CBDCA	3

\* 4 pazienti in I stadio  
non hanno ricevuto  
chemioterapia adiuvante

Second-look	N° pazienti
Sì	34**
No	35

\*\*pCR = 17, microscopica =13,  
macroscopica = 4

Terapia di consolidamento	N° pazienti
Sì***	29
NO	40

\*\*\*TAX trisettimanale: 11 pazienti;  
TAX settimanale: 6,  
TAX + CBDCA: 5,  
CBDCA:1,  
PEC:1,  
sconosciuto in 5

**Legenda:** CBDCA, carboplatino; TAX, taxolo; CDDP, cisplatino; PEC, cisplatino + epidoxorubicina + ciclofosfamide; PC, cisplatino + ciclofosfamide; EPIDX, epidoxorubicina



**Tabella 9. Caratteristiche delle pazienti al momento della recidiva linfonodale**

<b>Tempo alla recidiva</b>	<b>N° pazienti</b>
< 6 mesi	4
6-12 mesi	21
> 12 mesi	44

<b>Presenza di sintomi alla recidiva</b>	<b>N° pazienti</b>
Sì	3
No	66

<b>Prima procedura diagnostica che ha individuato la recidiva</b>	<b>N° pazienti</b>
TC	47
PET/TC	7
Ecografia	8
Esame clinico	3
Esame clinico + TC	4

<b>Sede della recidiva linfonodale</b>	<b>N° pazienti</b>
Pelvica	12
Lombo- aortica	23
Aortica + pelvica	6
Altre sedi addominali	6
Inguinale	12
Inguinale + a distanza	4
A distanza	2
Aortica + pelvica + inguinale	1
Aortica + a distanza	2
Pelvica + inguinale	1

<b>Trattamento della recidiva</b>	<b>N° pazienti</b>
Chemioterapia	44
Chirurgia	1
Chirurgia + chemioterapia	17
Chemioterapia + chirurgia	5
Chirurgia + radioterapia	1
Radioterapia	1

**Tabella 10. Varabili predittivi di sopravvivenza dopo la recidiva e sopravvivenza globale: Analisi multivariata**

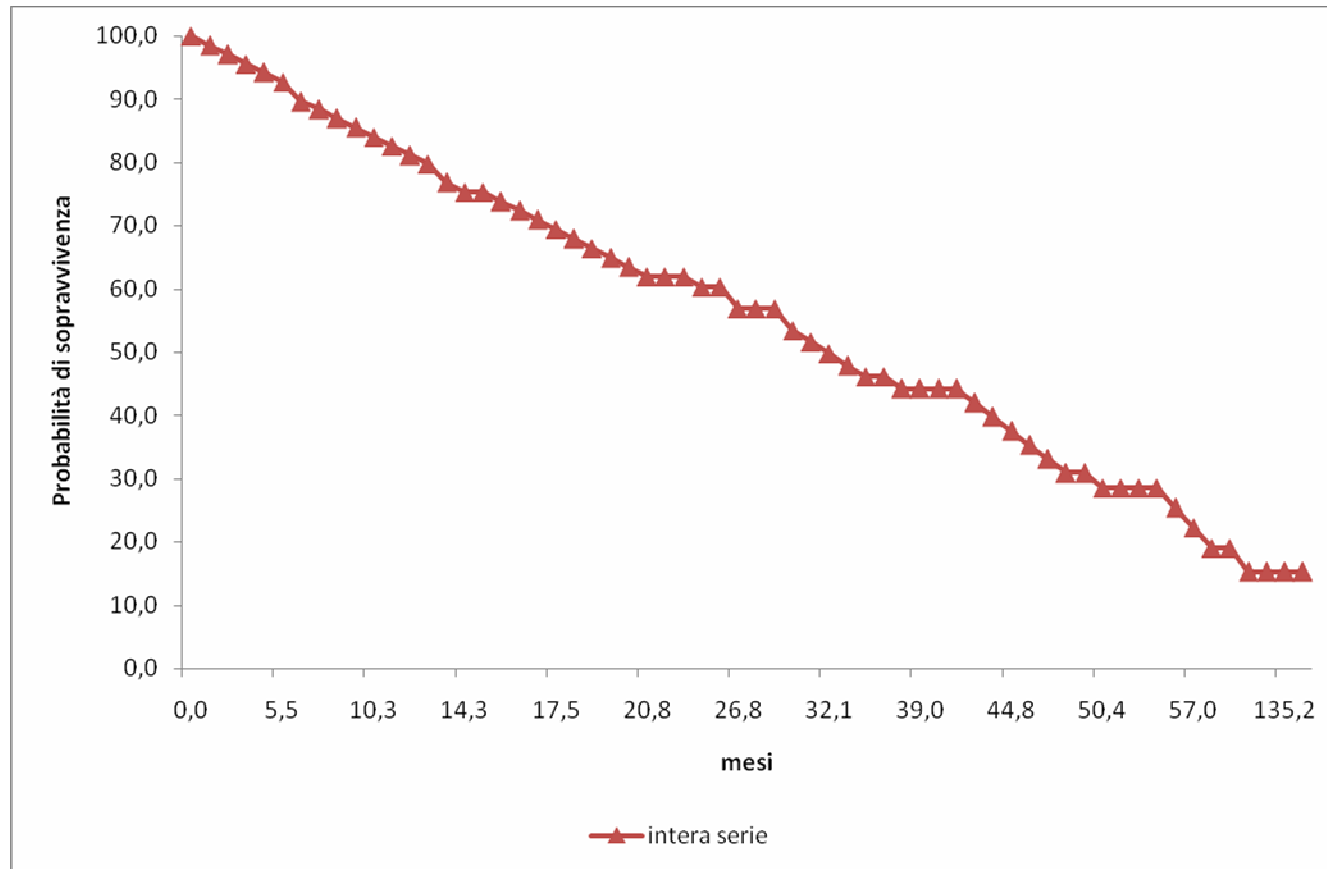
**Sopravvivenza dopo la recidiva**

<b>Variabile</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>HR</b>	<b>p value</b>
<b>Trattamento alla recidiva</b>	<b>13.3459</b>	<b>0.277</b>	<b>0.0003</b>
<b>Età</b>	<b>4.0247</b>	<b>1.887</b>	<b>0.0448</b>

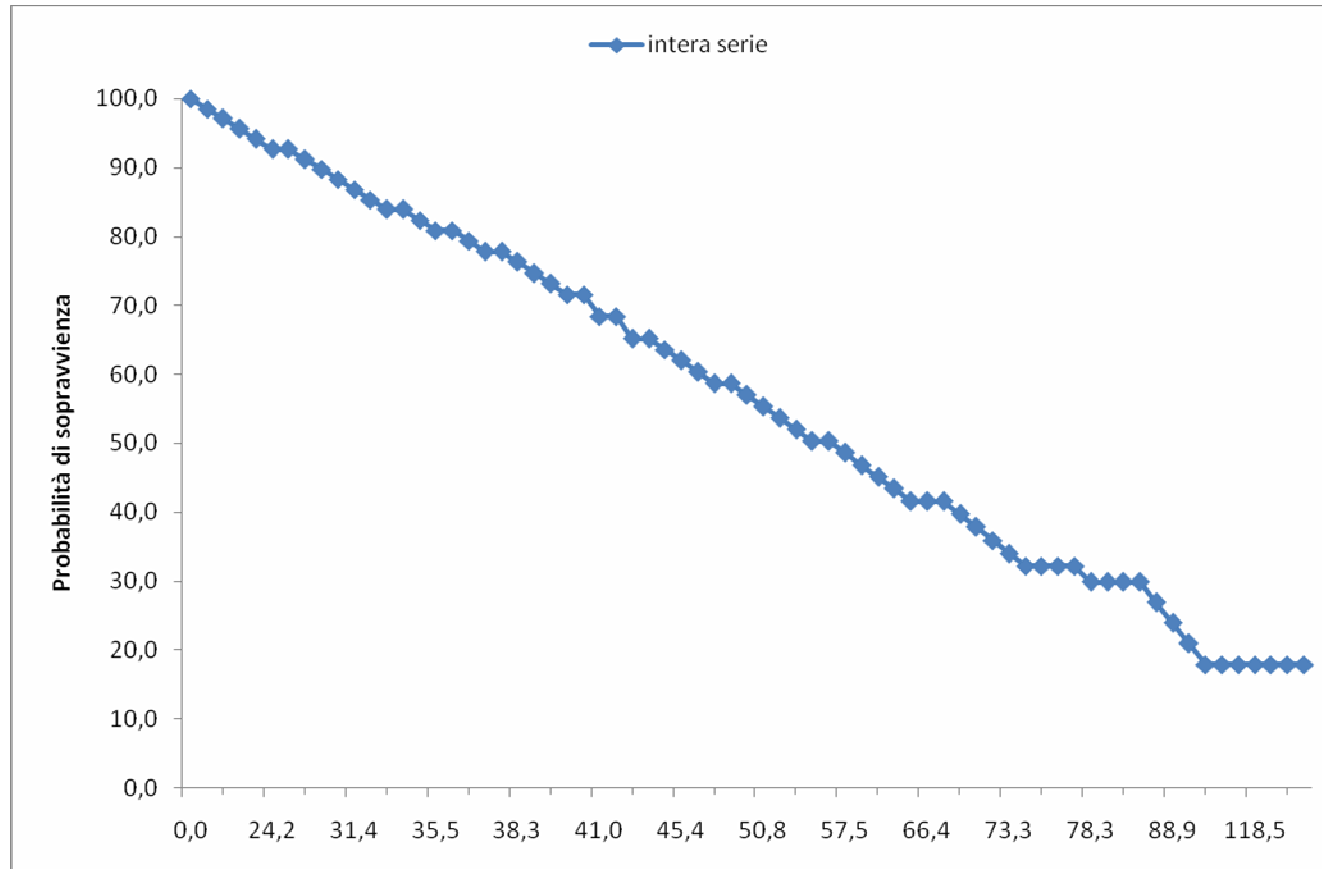
**Sopravvivenza globale**

<b>Variabile</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>HR</b>	<b>p value</b>
<b>Trattamento alla recidiva</b>	<b>14.3408</b>	<b>0.235</b>	<b>0.0002</b>
<b>Tempo alla recidiva</b>	<b>4.0036</b>	<b>0.249</b>	<b>0.0454</b>

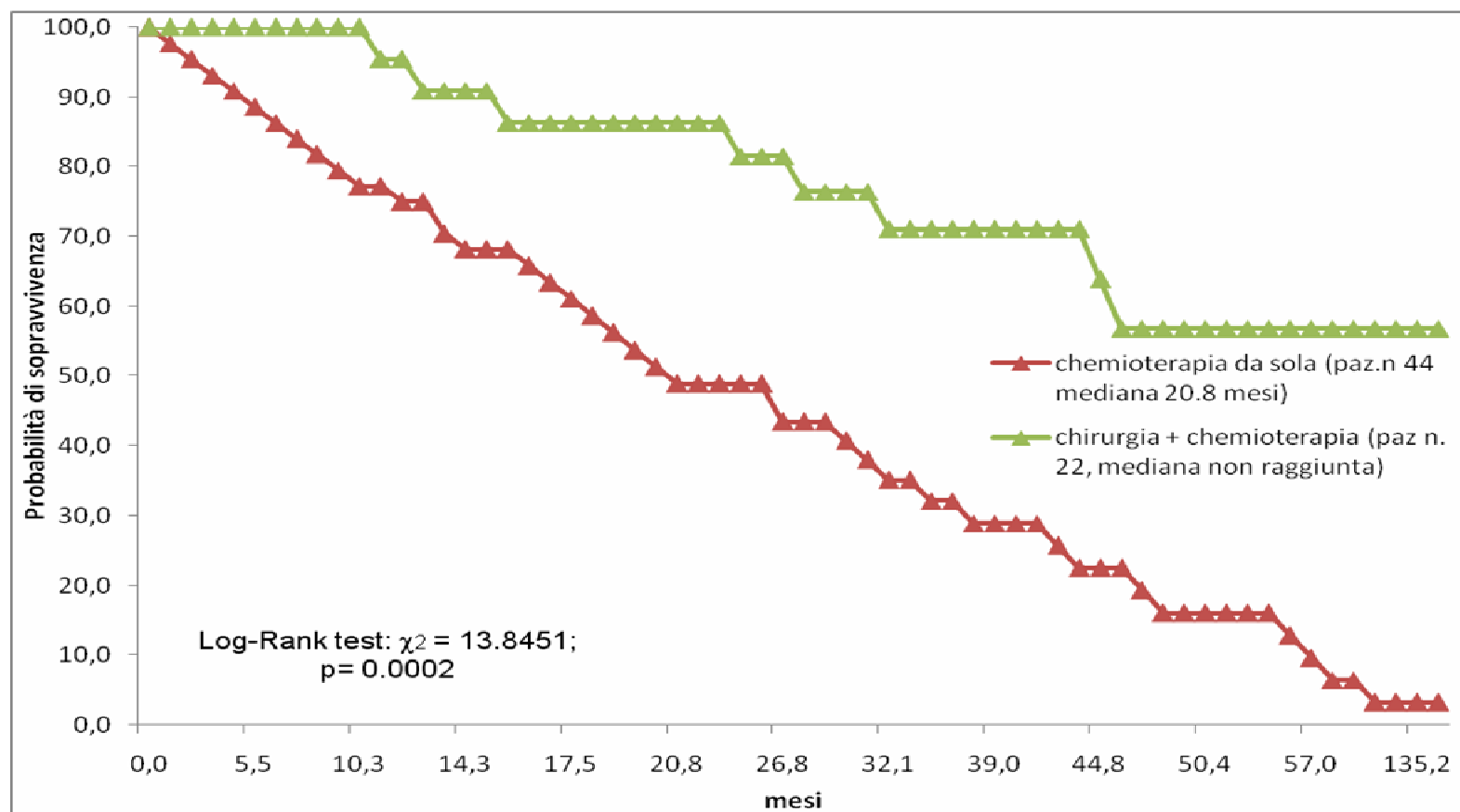
**Figura 1. Sopravvivenza dopo la recidiva**



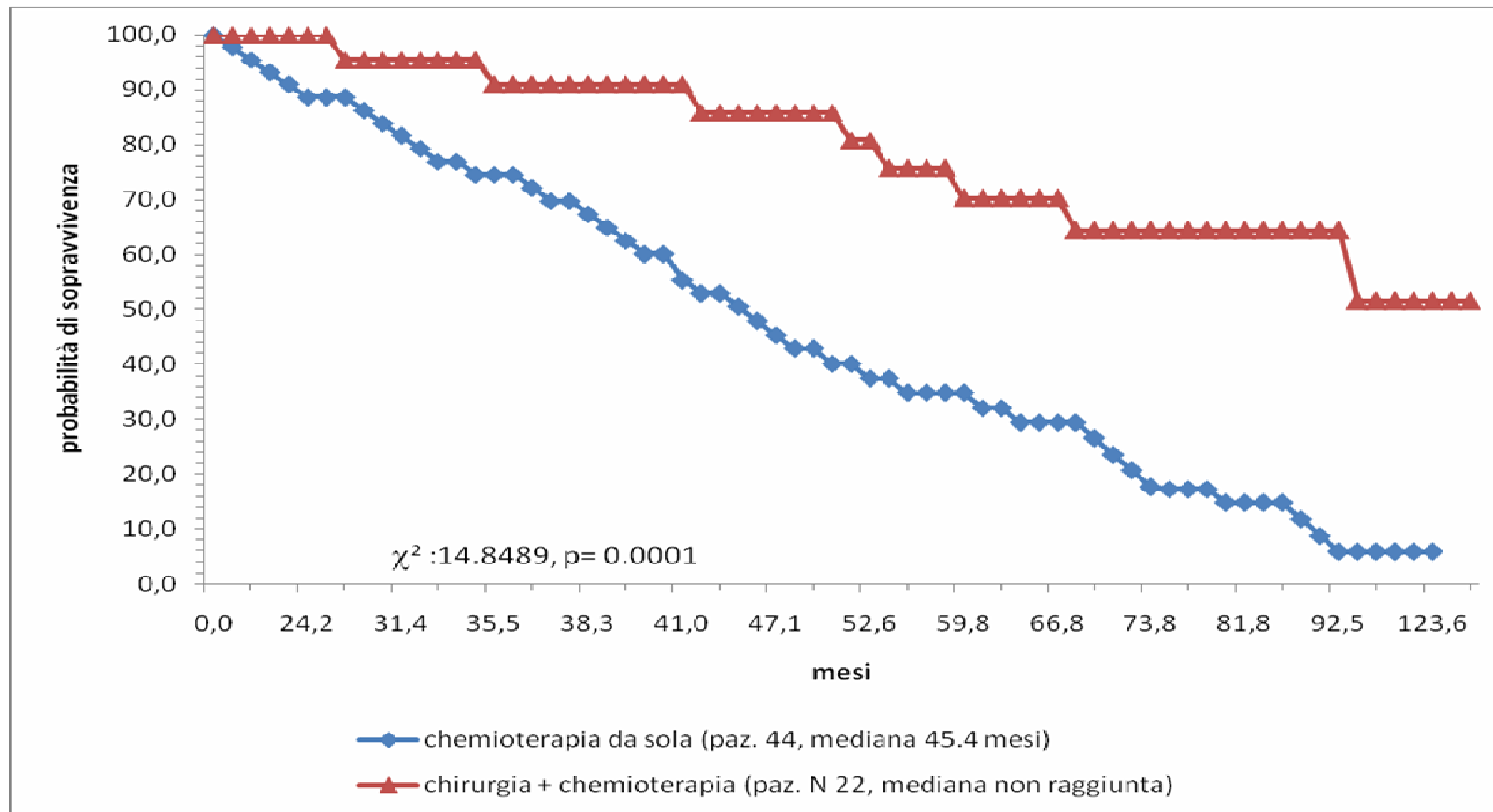
**Figura 2. Sopravvivenza globale**



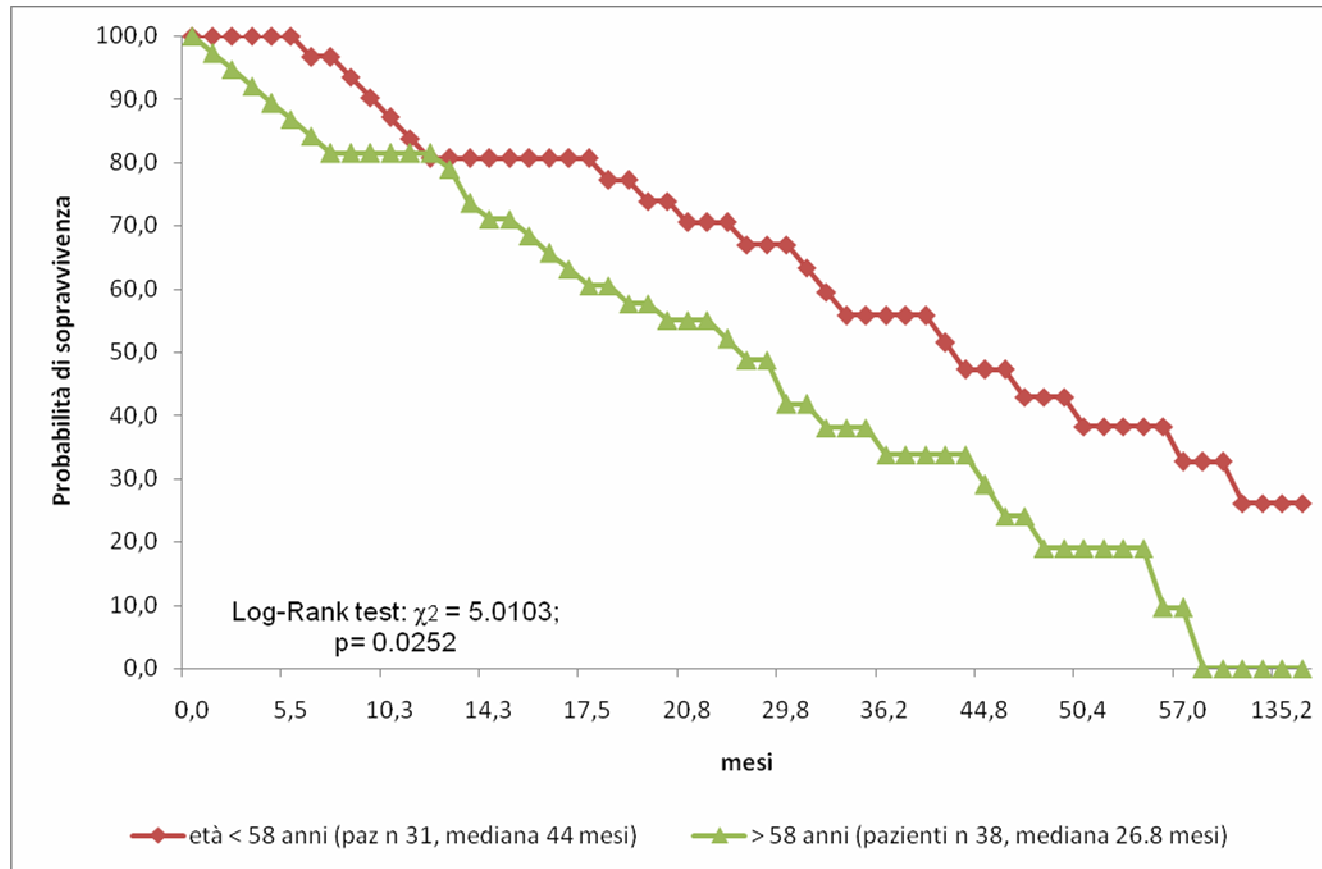
**Figura 3a Sopravvivenza dopo la recidiva in funzione del trattamento**



**Figura 3b Sopravvivenza globale in funzione del trattamento**

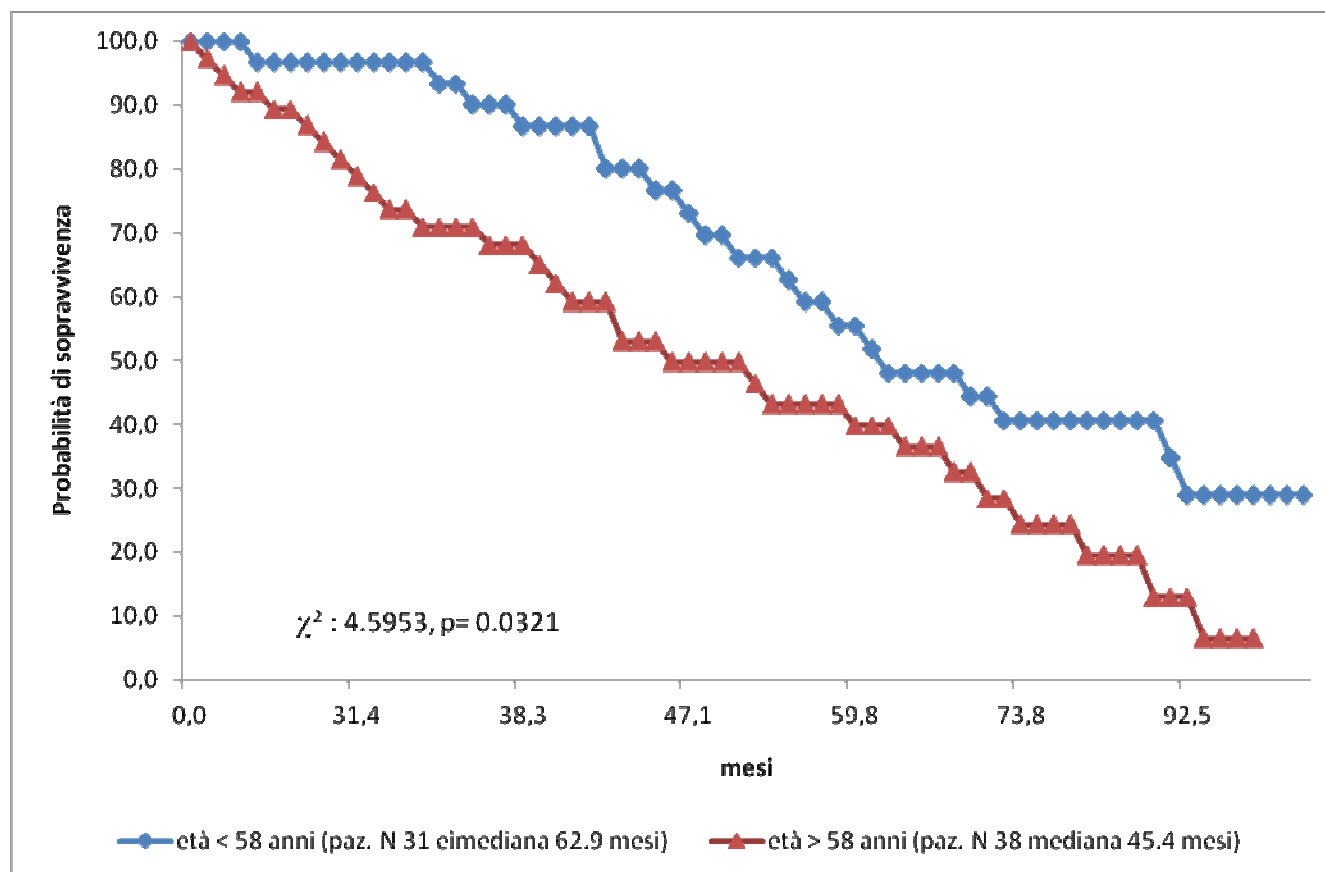


**Figura 4a. Sopravvivenza dopo la recidiva in funzione dell'età alla diagnosi**





**Figura 4b Sopravvivenza globale in funzione dell'età alla diagnosi**



**Figura 5 Sopravvivenza globale in funzione del tempo alla recidiva**

